Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af sparsentan til behandling af voksne med primær immunglobulin A nefropati



Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	25. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	25. november 2026
Dokumentnummer	262497
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Sparsentan (Filspari)
Indikation	Sparsentan er indiceret til behandling af voksne med primær immunglobulin A nefropati (IgAN) med en urin proteinudskillelse på ≥ 1,0 g/dag (eller urin protein-til-kreatinin ratio på ≥ 0,75 g/g)
Lægemiddelfirma	Vifor France
ATC-kode	C09XX01

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	27. juni 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	9. februar 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	14. oktober 2026
Rådets anbefaling	25. november 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage) Clockstop fra 10. marts 2026 til 19. august 2026
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende nyresygdomme

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. november 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet sparsentan til behandling af patienter med immunglobulin A nefropati (IgAN).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor France.

Immunglobulin A nefropati
Immunglobulin A nefropati (IgAN) er en sjælden kronisk nyresygdom, hvor antistoffet IgA ophobes i nyrernes filtrationsenheder (glomeruli), hvilket giver gluemrulonefritis (betændelse i glomeruli) og medfører gradvist tab af nyrefunktion og ender til sidst med nyresvigt. Kronisk nyresygdom opdeles i stadie 1 til 5 (CKD-stadier), hvor et højere stadie er udtryk for mere fremskreden nyresygdom.

Personer med IgAN oplever dårligere fysisk og psykisk livskvalitet end baggrundsbefolkningen samt påvirkning af arbejdsevne, sociale relationer og deltagelse i aktiviteter. Blandt de symptomer, som patienter med IgAN hyppigst oplever i svær eller meget svær grad, er muskelsvaghed, fatigue, lændesmerter, depression, angst og skummende urin.

IgAN er en autoimmun sygdom, og selvom patienterne bliver nyretransplanterede kan sygdommen med tiden manifestere sig i den nye nyre, og patienterne kan risikere dialyse eller re-transplantation. Op mod 35 % af nyretransplanterede patienter oplever relaps af IgAN i den transplanterede nyre.

IgAN debuterer typisk i 20- eller 30-årsalderen. Patienterne er markant yngre end ved andre typer kronisk nyresygdom, der hyppigst forekommer hos personer over 65 år. Dermed får IgAN-patienter behov for dialyse og/eller nyretransplantation tidligere end ved andre kroniske nyresygdomme. I Danmark estimeres prævalensen af patienter med IgAN til 1.000, mens incidensen skønnes til ca. 100 nye patienter årligt. Heraf formodes 40 % af patienter med IgAN at have persisterende proteinuri (forhøjet udskillelse af protein i urinen) på trods af stabil behandling med maksimalt tolereret dosis af RAS-hæmmer (RASi, blodtrykssænkende medicin) og SGLT2-hæmmer (SGLT2i), og dermed være relevante for behandling med sparsentan. I år 1 forventes 440 patienter at være relevante for behandling med sparsentan, heraf 400 prævalente og 40 nydiagnosticerede patienter.

Sparsentan
Sparsentan er et enkelt molekyle, der blokerer både endothelinsystemet og renin-angiotensin-systemet (RAS), som begge er med til at drive udviklingen af nyreskade ved IgAN. Ved at dæmpe aktiviteten i begge systemer kan behandlingen reducere protein i urinen, mindske belastningen af nyrerne og dermed bremse udviklingen af nyresygdom.

Sparsentan er indiceret til behandling af voksne med primær IgAN med en proteinudskillelse i urinen på ≥ 1,0 g/dag (eller urin protein-til-kreatinin ratio (uPCR) på ≥ 0,75 g/g). Behandlingen er tabletter og administreres oralt én gang om dagen. Behandling forventes at fortsætte så længe, der er effekt, og behandlingen er veltolereret.

Nuværende behandling i Danmark
Den nuværende standardbehandling er en kombination af RASi og SGLT2i. I dansk klinisk praksis anvendes hovedsagelig losartan (RASi), mens dapagliflozin og empagliflozin anvendes som SGLT2i. Formålet med den nuværende behandling er at reducere proteinuri, bevare nyrefunktion, forsinke progression til terminalt nyresvigt og afhjælpe symptomer og komplikationer til sygdommen. Patienter med højt inflammatorisk respons, og som er i høj risiko for at progrediere til dialyse eller nyresvigt, kan yderligere behandles med glukokortikoider eller anden immunsuppressiv behandling.

Effekt og sikkerhed
Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed for sparsentan er baseret på en direkte sammenligning i PROTECT-studiet, der er et fase III, dobbeltblindet og randomiseret, kontrolleret studie, hvor sparsentan sammenlignes med den aktive komparator irbesartan (RASi). Irbesartan og losartan, der anvendes i dansk klinisk praksis, anses for at være ligeværdige behandlinger. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes irbesartan-armen fra PROTECT derfor som proxy for losartan.

uPCR og eGFR er surrogatmarkører, men er etablerede og validerede mål, der er associeret med progression af nyresygdom, og afspejler graden af nyreskade. Et faldende eGFR-niveau er udtryk for faldende nyrefunktion, mens et persisterende højt uPCR-niveau er udtryk for nyreskade.

Den procentvise ændring i uPCR fra baseline til uge 110 var -42,8 % (95 % CI: −49.75, −34.97) i sparsentan-armen og -4,4% (95 % CI: −15.84, 8.70) for irbesartan-armen. Forskellen er statistisk signifikant med en ratio mellem de geometriske LS-gennemsnit på 0,60 til fordel for sparsentan.

Den absolutte ændring i eGFR fra baseline til uge 110 var −5,8 mL/min/1,73 m^2 (95 % CI: −7,38; −4,24) i sparsentan-armen og −9,5 mL/min/1,73 m^2 (95 % CI: −11,2; −7,9) i irbesartan-armen. Faldet var mindre i sparsentan-armen, og forskellen mellem armene var 3,7 mL/min/1.73 m^2 (95 % CI: 1,45; 5,99) ved uge 110.

Der er kun mindre usikkerheder i datagrundlaget. Danske patienter er generelt bedre behandlet end patienterne i PROTECT, da ca. 90 % forventes at få SGLT2i, som ikke var tilladt i PROTECT. Da dette gælder begge behandlingsarme, og ikke-randomiserede studier af sparsentan + SGLT2i indikerer en sammenlignelig effekt på uPCR, vurderes den relative effekt overførbar til danske patienter. Effekten på proteinuri og eGFR er tydelig inden for studiets opfølgningsperiode på ca. 2 år og forventes at vedvare under fortsat behandling. Der er dog usikkerhed om langtidseffekten på tiden til nyresvigt, dialyse og transplantation. uPCR og eGFR er dog validerede surrogatmarkører for nyreskade og derved prædiktive for dialyse og nyretransplantation.

Der er ikke væsentlige forskelle i bivirkningsprofiler eller helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) mellem sparsentan og irbesartan, og HRQoL var stabil gennem hele studiets opfølgningsperiode. De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med sparsentan var COVID-19 (26,2 %), hyperkalæmi (15,8 %) og perifært ødem (15,3 %). I irbesartan-armen var de hyppigste uønskede hændelser COVID-19 (22,8 %), hypertension (13,9 %), hyperkalæmi (12,9 %) og hovedpine (12,9 %). Der forekom få alvorlige bivirkninger, hvor kun COVID-19 forekom hos mere end 5 % af patienterne (20,8 % i sparsentan-armen og 18,8 % i irbesartan-armen).

Omkostningseffektivitet
Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten ved sparsentan sammenlignet med losartan til behandling af primær IgAN.

Patienternes behandlings- og sygdomsforløb modelleres via 16 helbredsstadier, herunder 12 kombinerede uPCR-/CKD-stadier, et CKD5-stadie med delstadierne præ-*renal replacement therapy (*præ-RRT), dialyse og transplantation samt stadiet død. Patientbevægelserne er baseret på data fra PROTECT og eksterne kilder. HRQoL i CKD1/2 tager udgangspunkt i baggrundsbefolkningen, mens HRQoL i de øvrige stadier er baseret på data fra eksterne kilder.

Behandlingsophør i sparsentan-armen modelleres som følge af en løbende, konstant seponeringsrate, en responsbaseret stopregel ved uge 36 samt progression til CKD5. Patienter, der ophører behandling med sparsentan, overgår til sygdoms- og behandlingsforløbet i losartan-armen, dvs. følger de tilhørende transitionssandsynligheder, HRQoL og omkostninger for losartan-armen.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger af sparsentan er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. QALY-gevinsten skyldes primært, at sparsentan forsinker progression til nyresvigt, så patienterne tilbringer længere tid i stadier med højere livskvalitet og senere får behov for dialyse eller transplantation, hvor HRQoL er lavere. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til sparsentan, som dog delvist modvirkes af lavere omkostninger til sygdomshåndtering og patientomkostninger som følge af forsinket sygdomsprogression, særligt senere behov for dialyse.

I hovedanalysen estimeres sparsentan at reducere antallet af nyretransplantationer sammenlignet med losartan (44 vs. 54 pr. 100 patienter). Sparsentan estimeres desuden at forsinke tiden til dialyse med ca. 4 år og reducere tiden i dialyse med 1,7 år.

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig strukturel usikkerhed forbundet med modelstrukturen og datagrundlaget for transitionssandsynlighederne. Modellen tillader ikke, at patienter efter transplantation overgår til mindre fremskredne CKD-stadier, og det er usikkert, i hvilket omfang behandling udskyder dialyse og transplantation, da transitionssandsynlighederne bygger på flere datakilder og ikke har kunnet valideres

eksternt. Usikkerhederne kan ikke belyses i følsomhedsanalyser, og deres betydning for resultaterne kan ikke entydigt retningsbestemmes.

Udover de strukturelle usikkerheder, som ikke kan belyses, er resultatet generelt robust over for ændringer i antagelser, herunder nytteværdier, behandlingsophør i sparsentan-armen samt modellering af en additiv effekt af SGLT2i i sparsentan-armen. For behandlingsophør skyldes dette, at ændringer i omkostninger og effekt i vid udstrækning følges ad og derfor kun i begrænset omfang påvirker ICER. Resultatet er dog følsomt over for enkelte transitionssandsynligheder fra præ-RRT, hvor en reduktion på 5 %-point i overgangen til dialyse eller en stigning på 5 %-point i overgangen til transplantation øger ICER med [redacted] DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sparsentan	Losartan	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	17,5	17,1	0,4
Totale QALY	13,6	12,9	0,7
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 2.518.283** **Beregnet med SAIP:** [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 1.468.923** **Beregnet med SAIP:** [redacted]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af sparsentan vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 86 mio. DKK i år 5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund ... 13
1.1 Om vurderingen ... 13
1.2 Primær immunglobulin A nefropati ... 13
1.3 Sparsentan ... 15
1.4 Nuværende behandling ... 16

2. Sundhedsøkonomisk model ... 17
2.1 Analysetype ... 17
2.2 Grundantagelser ... 17
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser ... 18
2.4 Modeltype og modelstruktur ... 19

3. Effekt og sikkerhed ... 23
3.1 Litteratursøgning ... 23
3.1 Kliniske studier ... 24
3.1.1 PROTECT ... 25
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål ... 26
3.2.1 Population ... 27
3.2.2 Intervention ... 31
3.2.3 Komparator ... 32
3.2.4 Effektmål ... 32
3.3 Sammenligning af effekt ... 34
3.3.1 Analysemetode ... 34
3.3.2 Ændring i uPCR ... 37
3.3.3 Ændring i eGFR ... 39
3.4 Sammenligning af sikkerhed ... 41
3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ... 45

4. Fremskrivning af patientbevægelser ... 46
4.1 Anvendelse af eksterne kilder ... 46
4.1.1 RaDaR ... 46
4.1.2 NICE TA775 (DAPA-CKD og Sugrue et al. [30]) ... 47
4.1.3 Jarrick et al. ... 47
4.1.4 Neovius et al. ... 47
4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder ... 48
4.2.1 Patientbevægelser mellem uPCR-stadier ... 49
4.2.1.1.1 uPCR-transitioner for tillægsbehandling med SGLT2i ... 52
4.2.2 Patientbevægelser mellem CKD-stadier ... 54
4.2.2.1 Propensity score-vægtning ... 54
4.2.2.2 Estimering af CKD-transitioner ... 55
4.2.3 Patientbevægelser inden for CKD5 ... 56
4.2.4 Overdødelighed ... 58

4.2.5 Behandlingsophør ... 60
4.2.5.1 Fast seponeringsrate ... 60
4.2.5.2 Stopregel ... 60
4.2.5.3 Behandlingsophør i CKD5 ... 61
4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser ... 62

5. Helbredsrelateret livskvalitet ... 67
5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL ... 67
5.1.1 Eksterne kilder ... 69
5.1.2 EQ-5D-5L og EQ-VAS ... 69
5.1.2.1 Instrument og studiedesign ... 69
5.1.2.2 Dataindsamling ... 69
5.1.2.3 Resultater for EQ-5D-5L ... 72
5.1.2.4 Resultater for EQ-VAS ... 73
5.1.3 KDQoL-36 ... 74
5.1.3.1 Instrument og studiedesign ... 74
5.1.3.2 Dataindsamling ... 74
5.1.3.3 Resultater ... 75
5.1.4 EQ-5D-3L fra Lee et al. (2005) [26] ... 77
5.1.4.1 Instrument og studiedesign ... 78
5.1.4.2 Dataindsamling ... 78
5.1.4.3 Resultater ... 78
5.2 Nytteværdier ... 79
5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier ... 79
5.2.2 Beregning af nytteværdier ... 80
5.2.3 Resultater for nytteværdier ... 81
5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier ... 82

6. Omkostninger ... 85
6.1 Lægemiddelomkostninger ... 85
6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger ... 86
6.2 Hospitalsomkostninger ... 86
6.2.1 Administrationsomkostninger ... 86
6.2.2 Sygdomshåndtering ... 86
6.2.3 Behandlingsmonitorering ... 91
6.2.4 Uønskede hændelser ... 91
6.3 Patientomkostninger ... 92

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse ... 93

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse ... 95
8.1 Resultat af Medicinrådets analyse ... 95
8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser ... 97

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 100

10. Budgetkonsekvenser..... 101
10.1 Estimat af patientantal og patientoptag..... 101
10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen..... 101

11. Referencer..... 103

12. Sammensætning af fagudvalg 107

13. Versionslog..... 108

14. Bilag 109
14.1 Flowchart 109
14.2 Samtidig medicinering 109
14.3 Primært effektmål: uPCR ved uge 36..... 111
14.4 Subgruppeanalyser og sensitivitetsalyser i PROTECT 113
14.5 Ikke-randomiserede studier..... 117
14.6 Alvorlige uønskede hændelser..... 118
14.7 EQ-5D-5L 120
14.8 EQ-5D-3L 121
14.9 Ansøgers omkostningsestimater ifm. sygdomshåndtering..... 122

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

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

Begreber og forkortelser

ACE:	*Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-hæmmer)
ARB:	Angiotensin II-receptorblokker
AIP:	Apotekernes indkøbspris
CHMP:	Committee for Medicinal Products for Human Use
DEARA:	Dual endothelin angiotensin receptor antagonist
eGFR:	Estimeret glomerulær filtrationshastighed (*estimated Glomerular Filtration Rate*)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
FAS:	*Full Analysis Set*
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (*health-related quality of life)*
ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
IgAN	Immunglobulin A Nefropati
ITT:	*Intention-to-treat*
LS:	*Least squares* (mindste kvadrater)
mITT:	*Modified intention-to-treat*
MMRM	*Mixed model for repeated measures*
OR:	Odds ratio
PAS:	*Primary Analysis Set*
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PP:	*Per protocol*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (*quality adjusted life year*)

RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RAS:	Renin-angiotensin-system
RASi:	Renin-angiotensin-system-hæmmer
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SGLT2:	*Sodium-Glucose Cotransporter* 2 (natrium-glukose-cotransporter 2)
SGLT2i:	*Sodium-Glucose Cotransporter* 2-hæmmer
SmPC:	*Summary of Product Characteristics*
SMD:	*Standardized Mean Difference*
UACR:	Urin- albumin/kreatinin-ratio
uPCR	Urin-protein/kreatinin-ratio

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet sparsentan til behandling af patienter med primær immunglobulin A nefropati (IgAN).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor France.

Vifor France opnåede fuld markedsføringstilladelse til indikationen i fra EMA i april 2025.

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

1.2 Primær immunglobulin A nefropati

Immunglobulin A nefropati (IgAN) er en sjælden nyresygdom, men er den hyppigste form af primær glomerulonefritis og en førende årsag til kronisk nyresygdom og nyresvigt [1,2].

Primær immunglobulin A nefropati forårsages af ophobet IgA-antistof i nyrerne. Der er to centrale mekanismer, der driver det vedvarende tab af nefroner ved IgAN [1]. Den første mekanisme udgøres af den IgAN-specifikke mekanisme, der beskrives som 4-hit hypotesen. I første skridt udvikler patienterne patogene galaktose-deficiente IgA1-immunglobuliner (Gd-IgA1), hvilket menes primært at blive produceret i slimhinder i tarmene og de øvre luftveje. I andet skridt frigives disse Gd-IgA1-molekyler i det systemiske kredsløb, hvor de genkendes af cirkulerende IgG- og IgA-autoantistoffer. I tredje skridt dannes Gd-IgA1-immunkomplekser. I fjerde skridt aflejres disse immunkomplekser i det støttevævet i glomeruli (det glomerulære mesangium), hvilket trigger lokal inflammation, komplementaktivering, øget antal mesangialceller, skade på podocytter samt tubulointerstitiel skade [3]. Den anden centrale mekanisme er fælles for alle former for progressive nyresygdomme og omfatter nyrernes respons på det IgAN-inducerede tab af nefroner. Dette inkluderer udvikling af glomerulær hypertension og hyperfiltration, et tubulointertitielt respons på persisterende proteinuri samt udvikling eller forværring af systemisk hypertension [1,3]. Diagnosen bekræftes gennem nyrebiopsi, som viser IgA-aflejringer i glomeruli [1].

IgAN er en autoimmun sygdom [4], og selvom patienterne bliver nyretransplanterede kan sygdommen med tiden manifestere sig i den nye nyre, og derfor kan patienterne risikere dialyse eller re-transplantation efter kortere eller længere tid. Op mod 35 % de nyretransplanterede patienter oplever relaps af IgAN i den transplanterede nyre [2]. Sygdommen udviser betydelig heterogenitet i kliniske og patologiske karakteristika. Ligeledes varierer epidemiologi, klinisk præsentation, sygdomsprogression og

langtidsudfald på tværs af etniske populationer. IgAN er hyppigst og mest sandsynlig til at forårsage nyresvigt blandt personer af østasiatisk oprindelse, efterfulgt af personer med europæisk oprindelse. Det er uklart, hvorvidt disse forskelle skyldes forskelle i patogenesen og/eller varierende genetiske og miljømæssige påvirkninger [4].

IgAN debuterer typisk i 20- eller 30-årsalderen, men patienterne er i gennemsnit mellem 34 og 45 år, når de diagnosticeres [2,3]. Alder ved diagnose har været stigende gennem de senere årtier [5,6]. Dette skyldes sandsynligvis, at biopsier foretages på bredere indikation, da selv mindre grader af proteinuri udgør en risiko for progression. Samtidig er der tilkommet flere behandlingsmuligheder, hvilket gør det relevant at bioptere flere patienter. Sygdommen forekommer omtrent dobbelt så hyppigt hos mænd som hos kvinder [3]. Patienter med IgAN er markant yngre end patienter med andre former for kronisk nyresygdom, der hyppigst forekommer hos personer over 65 år. De risikerer derfor at få brug for dialyse og/eller nyretransplantation tidligere i livet [3,7].

Kronisk nyresygdom (CKD) opdeles i fem stadier (CKD1-5) baseret på estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR). Derudover anvendes graden af proteinuri (forhøjet udskillelse af protein i urinen) til vurdering af sygdommens sværhedsgrad og prognose. CKD1 er karakteriseret ved normal eller høj nyrefunktion (≥ 90 mL/min/1,73 m^2), men med andre tegn på nyreskade som proteinuri. Nyrefunktionen aftager gradvist gennem CKD2-4, og CKD5 er karakteriseret ved nyresvigt (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2). Ved tidspunktet for diagnose har hovedparten af patienter med IgAN allerede et betydeligt tab af nefroner, hvilket afspejles i et gennemsnitligt eGFR på mellem 50-60 mL/min/1,73 m^2 (CKD3). Behandlingen har derfor til formål at forsinke progression til senere stadier af kronisk nyresygdom [1]. De fleste patienter med IgAN oplever en langsom forringelse af nyrefunktionen, hvor op mod 40 % udvikler terminalt nyresvigt inden for 10 til 20 år efter diagnose [2,5].

Mellem 40 % og 50 % af patienterne oplever synlig hæmaturi (blod i urinen) som første tegn på sygdom typisk efter en infektion i de øvre luftveje [2]. Ved udredning konstateres typisk også proteinuri, hypertension og for nogle patienter nyresvigt i varierende grader. Mindre end 10 % af patienterne præsenterer sig med nefrotisk syndrom (ødem, hypoalbuminæmi (lav albuminkoncentration i blodet) og > 3,5 g/dag protein i urinen) eller hurtigt fremadskridende glomerulonefrit [2,3].

Persisterende proteinuri er den stærkeste prædiktor for fremtidig nyresvigt for patienter med IgAN [2], og et lavt eGFR, persisterende hypertension og substantiel proteinuri er alle uafhængige prædiktorer for et dårligt klinisk forløb [4]. Generelt har alle patienter med kronisk nyresygdom desuden en markant øget risiko for kardiovaskulære hændelser, herunder koronarsygdom, hjertesvigt, stroke, arytmier og pludselig hjertedød. Den øgede risiko ses allerede i tidlige stadier af kronisk nyresygdom og tiltager med faldende nyrefunktion. Risikoen for kardiovaskulære hændelser er 5-8 gange højere end i baggrundsbefolkningen. Kardiovaskulær sygdom er den hyppigste dødsårsag hos patienter med fremskreden kronisk nyresygdom [8].

IgAN er generelt forbundet med øget mortalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Den øgede mortalitet er i høj grad relateret til progression til terminalt nyresvigt, hvor både dialyse og transplantation er forbundet med betydelig

morbiditet og mortalitet. Et nyere landsdækkende dansk kohortestudie har fx vist at den 5-årige mortalitet blandt patienter med kronisk nyresygdom er ca. 25 %. Disse tal er dog baseret på en population med en gennemsnitsalder på 74 år [9], som dermed er markant ældre end patienter med IgAN. I et nyere dansk registerstudie var 15-års risikoen for nyresvigt 42,7 % (95% CI 38.4–46.9) og 15-års risikoen for død var 22,8% (95% CI 19.4–26.4) [5].

Personer med IgAN oplever dårligere fysisk og psykisk livskvalitet end baggrundsbefolkningen samt påvirkning af arbejdsevne, sociale relationer og aktiviteter [10]. Blandt de symptomer, som patienter med IgAN hyppigst oplever i svær eller meget svær grad (cut-off > 30 % for svær grad og > 20 % i meget svær grad), er muskelsvaghed, fatigue, lændesmerter, depression, angst og skummende urin. Mange IgAN-patienter har en omfattende symptombyrde, der inkluderer både fysiske og psykiske symptomer [11]. Livskvaliteten forværres med fald i nyrefunktion (progression i CKD-stadier) og stigende proteinuri [12].

1.3 Sparsentan

Indikationen for sparsentan (Filspari) er: behandling af voksne med primær immunglobulin A nefropati (IgAN) med en urin proteinudskillelse på ≥ 1,0 g/dag (eller urin protein-til-kreatinin ratio (uPCR) på ≥ 0,75 g/g).

Startdosis for sparsentan er 200 mg én gang dagligt i 14 dage, og derefter optitreres til en vedligeholdelsesdosis på 400 mg én gang dagligt. Hvis patienter oplever problemer med tolerabilitet – defineret som systolisk blodtryk ≤ 100 mmHg, diastolisk blodtryk ≤ 60 mmHg, forværret ødem eller hyperkalæmi – anbefales det, at der sker tilpasning af samtidige lægemidler efterfulgt af midlertidig nedtitrering eller afbrydelse (pausering og/eller ophør) af sparsentan [13]. Se SmPC for yderligere informationer om tolerabilitet [13].

Sparsentan er et lægemiddel, der i ét og samme molekyle blokerer to receptorer, som har betydning for sygdomsprogression ved IgAN: endothelin type A-receptoren (ETA-receptoren) og angiotensin II type 1-receptoren (AT1-receptoren). Receptorerne aktiveres normalt af henholdsvis endothelin-1 og angiotensin II. Disse signalstoffer bidrager til sygdomsprogression ved blandt andet at påvirke blodtryk og blodgennemstrømning, både systemisk og i nyrerne, samt ved at fremme betændelses- og arvævsdannende processer, som kan skade nyrernes filtreringsfunktion. Ved at blokere begge receptorer kan sparsentan reducere proteinuri og bremse progression af nyresygdom [13].

Sparsentan fik tildelt status som et *orphan drug* i EMA den 19. oktober 2020. Senere tildeltes en betinget markedsføringstilladelse den 19. april 2024, hvilket blev konverteret til en standard markedsføringstilladelse i EU i april 2025 efter indsendelse af den finale analyse fra PROTECT-studiet med to års opfølgning for langtidseffekter og sikkerhed for sparsentan.

Sparsentan er i Medicinrådets vurdering vurderet på baggrund af PROTECT-studiet, der er et fase III, dobbeltblindet og randomiseret, kontrolleret studie med en aktiv komparator-arm (irbesartan).

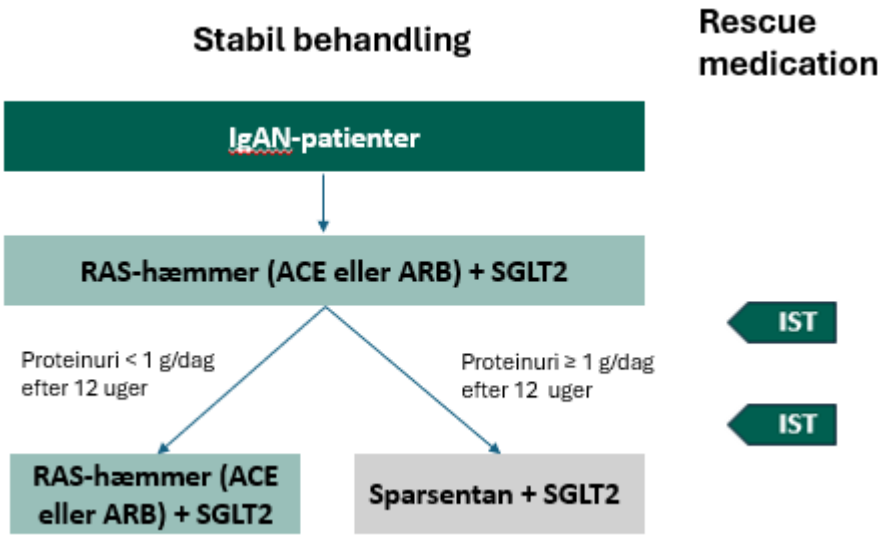
1.4 Nuværende behandling

Patienter med IgAN, der har proteinuri ≥ 0,5 g per dag, er i risiko for gradvist tab af nyrefunktion. Behandlingsmålet er at bremse tabet af nyrefunktion til <1mL/min/1,73m^2/år. Proteinrui er den eneste validerede tidlige biomarkør til at vejlede den kliniske beslutning. Målet er at reducere proteinuri til < 0,5 g per dag og ideelt til < 0,3 g per dag. Hos patienter med omfattende arvævsdannelse i nyrerne og dermed stor nyreskade er det dog ikke altid muligt at opnå dette mål [1].

Figur 1 beskriver den nuværende farmakologiske behandling for patienter med IgAN i dansk klinisk praksis, samt hvor i behandlingsalgoritmen sparsentan forventes at indtræde ved en anbefaling. Den nuværende standardbehandling er en kombination af farmakologisk behandling og livsstilsinterventioner. Danske patienter med IgAN behandles med hæmmere af renin-angiotensin-systemet (RASi) og hæmmere af sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2i). Behandling med RASi består typisk af behandling med *angiotensin-converting enzyme*-hæmmer (ACE) eller angiotensin II-receptorblokkere (ARB). RASi virker primært renoprotektivt gennem reduktion af proteinuri og har en antifibrotisk effekt. SGLT2i virker primært renoprotektivt via hæmodynamiske mekanismer, men har også antiinflammatoriske og antifibrotiske egenskaber. Den hyppigste RASi anvendt i dansk klinisk praksis er losartan, hvilket betragtes som ligeværdig med andre RASi som fx. irbesartan, der indgår som komparator i PROTECT. Af SGLT2i anvendes dapagliflozin eller empagliflozin i dansk klinisk praksis. Disse betragtes som ligeværdige alternativer.

Den væsentligste r*escue medication* for IgAN-patienter er glukokortikoider, der har en antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt. Behandlingen bør forbeholdes patienter med tydeligt inflammatorisk respons, og som er i høj risiko for at progrediere til dialyse eller nyresvigt, da der er betydelig tokcisitet ved systemisk brug. Patientgruppen inkluderer patienter med hastigt aftagende eGFR (eGFR < 60 mL/min/1,73m^2 eller et fald i eGFR på > 3 mL/min/1,73m^2 per år grundet aktiv IgAN) og/eller nefrotisk syndrom med nyrebiopsi med aktive læsioner. Andre immundæmpende lægemidler, der kan forsøges ved behandlingssvigt på prednisolon, inkluderer mycophenolat, azathriopin og cyclophosphamid, men der er mangelfuld evidens for deres effekt.

Patienter, som ikke opnår tilstrækkeligt behandlingsrespons på nuværende behandling, er relevante for behandling med sparsentan. Ved en anbefaling forventes sparsentan at erstatte RASi i dansk klinisk praksis for den subpopulation af patienter, som, på trods af behandling med maksimalt tolereret RASi og SGLT2i, stadig har persisterende proteinuri på ≥ 1 g/dag eller uPCR ≥ 0,75 g/g.



RAS: Renin-angiotensin-system, ACE: *angiotensin-converting-enzyme*-hæmmer, ARB: angiotensin II-receptorblokker, IST: Glukokortikoid eller anden form for immunsuppressiv behandling

Figur 1. Behandlingsalgoritmen for IgAN patienter i dansk klinisk praksis

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med sparsentan sammenlignet med losartan.

I PROTECT blev sparsentan sammenlignet med irbesartan, men i den sundhedsøkonomiske analyse er data på effekt, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for irbesartan-armen anvendt som proxy for losartan, som er den hyppigst anvendte ARB i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype og vurderer det rimeligt at anvende irbesartan som proxy for losartan.

2.2 Grundantagelser

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse anvendes et sundhedssektorperspektiv, idet patientomkostninger ikke er inkluderet i ansøgers hovedanalyse. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 40 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 60 år (livstid). Ansøger anvender en cykluslængde

på 12 uger, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrundsdødelighed (se afsnit 4.2.4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser ang. tidshorisont, cykluslængde, diskontering og startalder i modellen. Medicinrådet bemærker, at startalderen er lavere end gennemsnitsalderen i PROTECT (46 år), men finder det rimeligt at tage udgangspunkt i den gennemsnitlige alder ved diagnose af IgAN i Danmark. Medicinrådet vurderer ikke, at den lavere startalder i sig selv giver anledning til at forvente forskelle i effekt, behandlingsvarighed, dosering eller forekomsten af bivirkninger ved sparsentan og anvender derfor ansøgers antagelse.

Medicinrådet medregner patientomkostninger og udvider derved perspektivet til et begrænset samfundsmæssigt perspektiv i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning (se afsnit 6.3).

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med IgAN fra *head-to-head* studiet PROTECT. Fra studiet anvendes data for ændring i uPCR til at informere patientbevægelser mellem uPCR-kategorier.

Endvidere anvendes registerdata fra *National Registry of Rare Kidney Diseases* (RaDaR) til at informere patientbevægelser mellem CKD-stadier. RaDaR anvendes til estimering af CKD-transitioner, idet PROTECT ikke vurderes velegnet til at beskrive den langsigtede udvikling i nyresygdom over et livslangt forløb. Dette skyldes, at opfølgningstiden i PROTECT var relativt kort ift. CKD-progression, som udvikler sig over mange år, og der derfor kun blev observeret få progressioner, som i høj grad var afhængige af baseline-eGFR.

Endelig anvendes der eksterne data til at informere patientbevægelser inden for CKD5-stadiet. Transitionssandsynlighederne i dette helbredsstadie hentes fra det oprindelige vurderingsmateriale til NICE's vurdering af dapagliflozin (SGLT2i) til behandling af CKD (TA775), som imidlertid ikke længere er offentligt tilgængeligt som følge af en opdateret ansøgning for dapagliflozin.

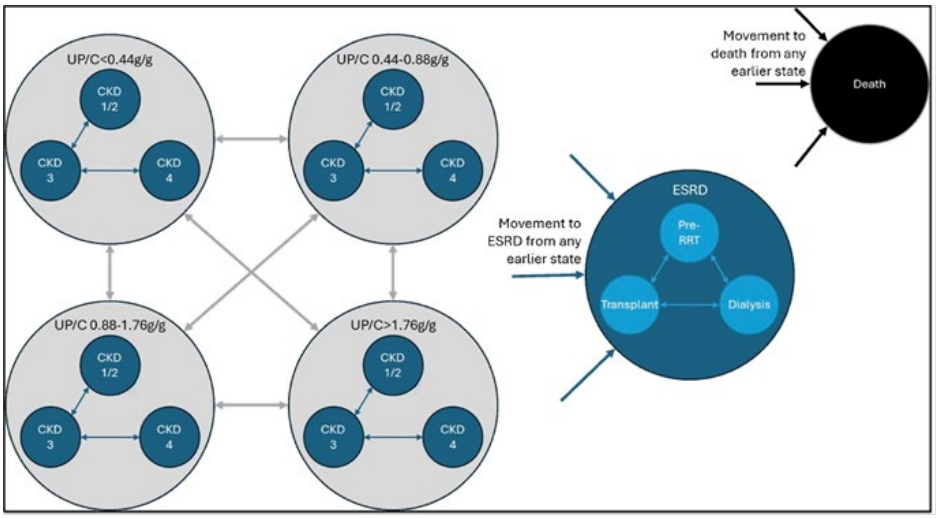
Fremskrivning af patientbevægelser beskrives nærmere i afsnit 4.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag
Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet bemærker dog, at datagrundlaget generelt er forbundet med væsentlige usikkerheder (se afsnit 3.5 og afsnit 9).

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøgers model er en Markov-model bestående af i alt 16 stadier. Modellen er opbygget hierarkisk med uPCR-stadier som den primære dimension. Inden for hvert uPCR-stadie er patienterne yderligere opdelt efter tre CKD-stadier defineret ved eGFR. Dette giver i alt 12 kombinerede uPCR-CKD-stadier. Fra alle tidligere stadier kan patienter overgå til et separat stadie, CKD5, som repræsenterer terminal nyresygdom (*end-stage renal disease* (ESRD)). Alle patienter, der progredierer til CKD5 ender her uanset uPCR-niveau. CKD5-stadiet er et absorberende stadie bestående af tre indbyrdes forbundne delstadier, der repræsenterer CKD5 uden nyreerstatningsterapi (præ-RRT), CKD5 med dialyse og CKD5 med transplantation. Endelig kan patienter overgå til det absorberende stadie død fra alle øvrige stadier i modellen.

Modellens struktur er illustreret i Figur 2.



Figur 2. Strukturen i ansøgers sundhedsøkonomiske model.

Pilene på figuren indikerer mulige bevægelser mellem stadierne. De enkelte stadier samt mulige bevægelser er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Beskrivelse af modellens stadier og mulige bevægelser

Stadie	Beskrivelse	Mulige bevægelser
uPCR-stadier		
uPCR < 0,44 g/g	Patienten har lav proteinuri, under grænseværdien iht. EMA-indikationen	• Forbliv i stadiet • uPCR 0,44-0,88 g/g • uPCR 0,88-1,76 g/g • uPCR > 1,76 g/g • Død
uPCR 0,44-0,88 g/g	Patienten har moderat proteinuri, omfattende grænseværdien iht. EMA-indikationen på 0,75 g/g	• Forbliv i stadiet • uPCR < 0,44 g/g • uPCR 0,88-1,76 g/g • uPCR > 1,76 g/g

Stadie	Beskrivelse	Mulige bevægelser
		• Død
uPCR 0,88-1,76 g/g	Patienten har høj proteinuri	• Forbliv i stadiet • uPCR < 0,44 g/g • uPCR 0,44-0,88 g/g • uPCR > 1,76 g/g • Død
uPCR > 1,76 g/g	Patienten har det højeste niveau af proteinuri	• Forbliv i stadiet • uPCR < 0,44 g/g • uPCR 0,44-0,88 g/g • uPCR 0,88-1,76 g/g • Død
CKD-stadier inden for hvert uPCR-niveau		
CKD1/2	Patienten har let nedsat nyrefunktion svarende til eGFR ≥ 60	• Forbliv i stadet • CKD3 med uændret uPCR • CKD3 med højere uPCR • CKD3 med lavere uPCR • CKD5 (ethvert substadie) • Død
CKD3	Patienten har moderat nedsat nyrefunktion svarende til eGFR 30-59	• Forbliv i stadet • CKD1/2 med uændret uPCR • CKD1/2 med højere uPCR • CKD1/2 med lavere uPCR • CKD4 med samme uPCR • CKD4 med højere uPCR • CKD4 med lavere uPCR • CKD5 (ethvert substadie) • Død
CKD4	Patienten har svært nedsat nyrefunktion svarende til eGR 15-29	• Forbliv i stadet • CKD3 med uændret uPCR • CKD3 med højere uPCR • CKD3 med lavere uPCR • CKD5 (ethvert substadie) • Død
Separat CKD5-stadie uagtet uPCR		
Præ-RRT	Patienten har CKD5, men modtager ikke dialyse eller transplantation	• Forbliv i stadiet • Dialyse • Transplantation • Død
Dialyse	Patienten har CKD5 og er i dialysebehandling	• Forbliv i stadiet • Transplantation • Præ-RRT • Død
Transplantation	Patienten har CKD5 og modtager nyretransplantation	• Forbliv i stadiet • Dialyse • Præ-RRT

Stadie	Beskrivelse	Mulige bevægelser
		• Død
Død	Patienten er død	Absorberende stadie

Ved modellens start er patienterne fordelt på uPCR- og CKD-stadie iht. baselinefordelingen i PROTECT. Den initiale fordeling er præsenteret i Tabel 2. I tabellen ses det, at 2,7 % af patienterne opstartes med uPCR < 0,44 g/g, dvs. med lavere uPCR end indikationen foreskriver. Ansøger forklarer dette med, at tidsforskellen mellem screening og baselinemålinger i PROTECT medfører naturlig variation i uPCR, så patienter, der opfyldte kravet på uPCR ≥0,75 g/g ved screening, kan have et lavere niveau ved baseline. Det er derfor sandsynligt, at en del af patienterne i intervallet 0,44–0,88 g/g reelt også ligger under 0,75 g/g af samme årsag, men omfanget er ikke opgjort.

Tilsvarende ses det, at knap 5 % af patienterne opstartes i CKD4, selvom sparsentan ikke anbefales til patienter med svær nyresygdom. Ansøger tilskriver også dette forhold variation mellem screening og baselinemålinger i PROTECT.

Tabel 2. Initial fordeling af patienter på uPCR- og CKD-stadier

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5	I alt
uPCR < 0,44 g/g	1,2 %	1,2 %	0,3 %	0 %	2,7 %
uPCR 0,44-0,88 g/g	8,9 %	14,9 %	1,7 %	0 %	25,5 %
uPCR 0,88-1,76 g/g	18,1 %	25,0 %	2,7 %	0 %	45,8 %
uPCR ≥ 1,76 g/g	7,4 %	16,6 %	2,0 %	0 %	26,0 %
I alt	35,6 %	57,7 %	6,7 %	0 %	100 %

Med udgangspunkt i denne initiale fordeling bevæger patienterne sig mellem modellens stadier iht. Tabel 1. I CKD4 og CKD5 antages en stadiespecifik overdødelighed, som er uafhængig af uPCR. Overdødeligheden og transitionssandsynlighederne mellem stadierne beskrives i afsnit 4.1.4.1. Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet vurderer, at modellens kombinerede struktur afspejler de centrale mekanismer for sygdomsprogression ved IgAN. Proteinuri, repræsenteret ved uPCR-stadier, er den primære driver for sygdomsprogression, idet højere niveauer af

proteinuri er forbundet med et hurtigere fald i eGFR og dermed progression til mere fremskredne CKD-stadier. Anvendelsen af uPCR som strukturerende dimension er derfor relevant, og Medicinrådet vurderer samtidig, at både afgrænsningen af uPCR-stadierne og definitionerne af CKD-stadierne er rimelige. Det bemærkes dog, at modelstrukturen ikke er opbygget omkring et uPCR-cut-off på 0,75 g/g, som svarer til grænsen i EMA-indikationen.

Patientfordelingen ved behandlingsopstart vurderes samlet set at afspejle dansk klinisk praksis. De mindre variationer, som medfører, at enkelte patienter påbegynder behandling i CKD4 eller med uPCR < 0,44 g/g, vurderes ligeledes at kunne forekomme i dansk klinisk praksis. Markante ændringer i uPCR over tid er forventelige hos patienter med IgAN, og målingerne er forbundet med naturlig variation. Eksempelvis kan virusinfektioner medføre midlertidige stigninger i proteinuri. Samtidig bemærkes, at der kun er tale om ganske få patienter med lav uPCR ved behandlingsopstart, som samtidig opfylder kriterierne for CKD4.

Medicinrådet bemærker, at det forekommer ulogisk, at modellen ikke tillader bevægelse fra transplantationsstadiet til øvrige CKD-stadier. Efter en nyretransplantation vil en patient ikke nødvendigvis fortsat opfylde kriterierne for CKD5. Medicinrådet vurderer imidlertid, at der er væsentlige forskelle i både livskvalitet og sygdomshåndtering mellem en transplanteret patient og en ikke-transplanteret patient inden for samme CKD-stadie. En modelstruktur, hvor transplanterede patienter overgår til de almindelige CKD-stadier, ville derfor ikke nødvendigvis give et retvisende billede af patientforløbet. På den baggrund vurderes den valgte modelstruktur, hvor patienterne fastholdes i transplantationsstadiet efter transplantation, at være en rimelig og pragmatisk forenkling (se også afsnit 4.2.3).

Modelstrukturen afspejler ikke muligheden for re-transplantation. Medicinrådet vurderer imidlertid, at kun en mindre andel af patienterne i denne population forventes at få behov for re-transplantation, og at det derfor er rimeligt at samle transplanterede og re-transplanterede patienter i samme helbredsstadie.

Idet patientbevægelserne modelleres via en Markov-model, er transitionssandsynlighederne efter uge 12 tidsuafhængige. Patienter med forskellig sygdomshistorik, som befinder sig i samme helbredsstadie på samme tidspunkt, antages derfor at have identiske transitionssandsynligheder. Dette er en begrænsning, idet potentielle effekter af sygdomsvarighed inden for de enkelte helbredsstadier ikke afspejles. Risikoen for progression afhænger dermed alene af patientens aktuelle helbredsstadie, selvom den i praksis også kan være påvirket af, hvor længe patienten har opholdt sig i stadiet. Retningen og størrelsen af usikkerheden kan ikke entydigt fastlægges.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, hvor deres eget PROTECT-studie identificeres. PROTECT er et head-to-head studie, som undersøger effekt og sikkerhed af sparsentan mod standardbehandling (RASi). Ligeledes identificerer ansøger deres eget fase-II studie SPARTACUS samt et real-world evidence studie, som begge undersøger effekt og sikkerhed af sparsentan i kombination med en SGLT2i. Derudover identificerer de en analyse fra PROTECT-OLE, der undersøger sparsentan i patienter, der indgik i komparator-armen i PROTECT.

I Medicinrådets vurdering lægges hovedvægten på PROTECT-studiet, der undersøger effekt og sikkerhed af sparsentan mod RASi. Der findes ikke evidens fra et randomiseret studie af behandling med sparsentan i kombination med SGLT2i, som ville afspejle den forventede kombination i dansk klinisk praksis, men data fra ikke-randomiserede studier (SPARTACUS, real-world data, PROTECT-OLE (interim analyse) og [14–16]) inddrages som supplement for at give en indikation af effekten af sparsentan i kombination med SGLT2i.

3.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 3. Oversigt over studier anvendt til vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PROTECT [NCT03762850] (fase III-studie)	Voksne patienter med IgAN og proteinudskillelse i urinen ≥ 1 g / dag (N = 406)	Sparsentan (400 mg dagligt)	Irbesartan (300 mg dagligt)	**Primært effektmål** • Ændring i uPCR fra baseline (dag 1) frem til uge 36 (beregnet ud fra en 24 timers urinopsamling) **Væsentligste sekundære effektmål** • Den kroniske hældning af eGFR (~1 år): Hastighed af faldet i eGFR over 52 uger efter den initiale akutte periode (dvs. fra uge 6 frem til uge 58) • Den kroniske hældning af eGFR (~2 år): Hastighed af faldet i eGFR over 104 uger efter den initiale akutte periode (dvs. fra uge 6 frem til uge 110) • Den totale hældning af eGFR (~2 år): Hastighed af faldet i eGFR over 110 uger efter den initiale akutte periode (dvs. fra dag 1 frem til uge 110)	uPCR-fordelingen fra baseline og frem til uge 106 anvendes til at informere patientbevægelser mellem uPCR-kategorierne: • uPCR < 0,44 g/g • uPCR 0,44-0,88 g/g • uPCR 0,88-1,76 g/g • uPCR ≥ 1,76 g/g

3.1.1 PROTECT

PROTECT er et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret fase III-studie udført i 18 lande. Formålet med studiet var at undersøge effekt og sikkerhed af sparsentan vs. irbesartan (RASi) i voksne patienter (≥ 18 år) diagnosticeret med IgAN på baggrund af nyrebiopsi og har proteinuri på ≥ 1 g per dag eller højere på trods af maksimalt tolereret dosis af RASi i mindst 12 uger.

Inklusionskriterier var voksne mænd og kvinder (≥ 18 år) med en biopsibekræftet IgAN-diagnose, udskillelse af protein i urinen på ≥ 1 g per dag – baseret på 24 timers urinopsamling – trods stabil dosis RASi i mindst 12 uger, og et eGFR på mindst 30 mL/min/1,73 m^2 ved screening- Ved screening skulle patienterne desuden have et systolisk blodtryk på ≤ 150 mm Hg samt et diastolisk blodtryk på ≤ 100 mm Hg. Stabil RASi blev defineret som patientens maksimalt tolererede dosis af ACE-hæmmer og/eller ARB (mindst halvdelen af den maksimalt anbefalede dosis) i mindst 12 uger før screening [17].

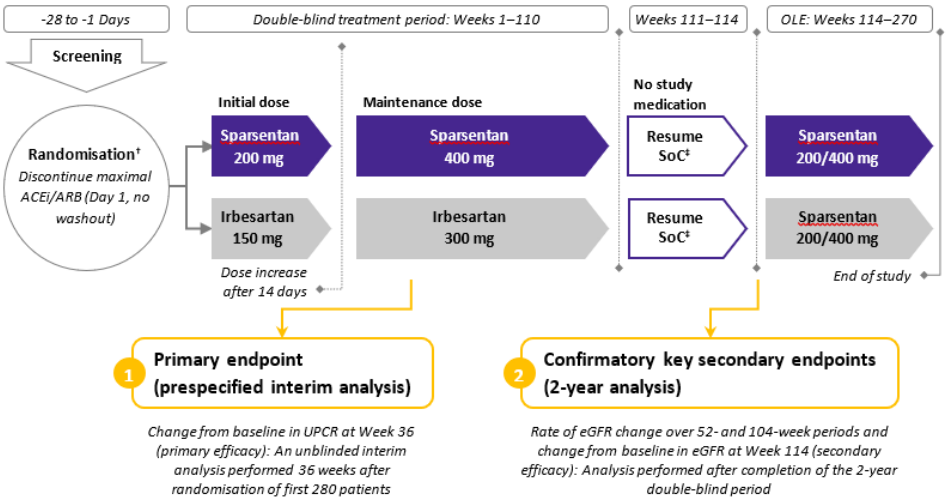
De væsentligste eksklusionskriterier inkluderede sekundær IgAN eller IgA-vaskulitis, cellulære halvmånedannelser i mere end 25 % af glomeruli ved nyrebiopsi 6 måneder inden screening eller anden årsag til kronisk nyresygdom i tillæg til IgAN. Andre væsentlige eksklusionskriterier inkluderede systemisk immunsuppressiv behandling i over 2 uger inden for de seneste 3 måneder før screening eller alvorlig sygdom i lever, hjernens blodkar eller hjertekarsystemet [17].

PROTECT-studiets opbygning er illustreret i Figur 3. Studiet omfattede en screeningsperiode på 28 dage efterfulgt af en dobbeltblindet periode på 114 uger. Den dobbeltblindede periode er opdelt i en behandlingsperiode, hvor patienterne modtog sparsentan eller irbesartan i henhold til randomisering de første 110 uger, hvorefter patienterne gik tilbage til vanlig RASi-behandling i uge 111-114.

Patienterne stoppede behandling med vanlig RASi dagen før randomisering [2]. Patienter var randomiseret 1:1 til enten at modtage sparsentan 400 mg dagligt administreret oralt (N = 202) eller irbesartan 300 mg dagligt administreret oralt (N = 202). To patienter modtog aldrig den randomiserede behandling.

Randomisering blev stratificeret efter eGFR-værdi (30 til 60 mL/min/1,73 m^2 og ≥ 60 mL/min/1,73 m^2) og proteinudskillelse i urinen (≤ 1,75 g per dag eller >1,75 g per dag) ved screening. I begge arme modtog > 99 % den randomiserede behandling. Andelen, der fuldførte behandlingen i den dobbeltblindede periode, var større i sparsentan-armen (86 %) end i irbesartan-armen (76 %) [18]. Trods det dobbeltblindede studiedesign sås et asymmetrisk behandlingsophør, der primært er baseret på patient/kliniker-beslutning mellem armene (2 % for sparsentan vs. 14 % for irbesartan) [19]. Frafald fra selve studiet var mindre udtalt, idet 4 patienter i sparsentan-armen og 12 patienter i irbesartan-armen patienter frafaldt den dobbeltblindede studieperiode. Samtlige 4 patienter i sparsentan-armen, der frafaldt, trak samtykke tilbage, hvorimod det gjorde sig gældende for 9 patienter i irbesartan-armen.

Flowchart fra PROTECT kan ses i bilag (afsnit 14.1).



Figur 3. PROTECT-studiet

PROTECT-studiets primære effektmål var ændring i uPCR fra baseline til uge 36 baseret på en 24 timers urinopsamling (præspecificeret interim analyse). Sekundære effektmål inkluderede blandt andet senere ændringer i uPCR, den kroniske og totale hældning i eGFR, komplet og delvis remission af proteinuri mindst 1 gang i løbet af den dobbeltblindede periode samt et kompositmål baseret på andelen af patienter med et bekræftet fald i eGFR på 40 % fra baseline, nyresvigt eller samlet dødelighed.

PROTECT-studiet inkluderer en *open-label extension* (OLE) på 156 uger. Finale data fra OLE forventes indsendt til EMA ved udgangen af oktober 2027 [19].

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med IgAN og persisterende proteinuri på > 1 g/dag eller uPCR ≥ 0,75 g/g	Populationen er overordnet sammenlignelig med en dansk population. Dog forventes danske patienter at være yngre end i studiet.	Samme som i klinisk vurdering, men startalder i modellen er 40 år (alder ved diagnose)
Intervention	Sparsentan	Interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis. Dog vil hovedparten af danske patienter blive behandlet med SGLT2i i tillæg til sparsentan.	Samme som i klinisk vurdering

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Irbesartan (RASi)	Komparator vil i dansk klinisk praksis være en anden RASi, losartan, som dog vurderes ligeværdig med irbesartan. Hovedparten af danske patienter forventes behandlet med SGLT2i i tillæg til RASi.	Losartan (RASi)
Effektmål	Ændring i uPCR (relativ reduktion) eGFR (kronisk og total hældning, absolutte mål) Ændring i uACR (relativ reduktion) Albuminuri Remission af proteinuri (komplet eller partiel) Andel patienter, der opnår et kompositmål for nyresvigt (bekræftet 40 % reduktion i eGFR, ESKD eller død) Ændring i EQ-5D, EQ-VAS samt KDQoL-36 Sikkerhedsprofil	uPCR og eGFR er relevante og dækkende for vurderingen af den kliniske effekt. Derudover inkluderes EQ-5D-5L, EQ-VAS og KDQoL-36 til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet, samt sikkerhedsprofil.	uPCR-fordeling fra PROTECT CKD-progression baseret på eksterne kilder EQ-5D-5L og sikkerhed fra PROTECT

3.2.1 Population

Studiepopulationen i PROTECT baserer sig på voksne patienter (≥ 18 år) diagnosticeret med IgAN verificeret med nyrebiopsi og med proteinuri på ≥ 1 g per dag eller højere trods maksimalt tolereret dosis af RASi i mindst 12 uger.

I Tabel 5 ses baselinekarakteristika for populationen i PROTECT. Randomiseringen mellem sparsentan- og irbesartan-armen er overvejende balanceret. Dog ses en højere andel af asiater i sparsentan-armen (33,2 % vs. 23, 8 %) og tilsvarende en lavere andel hvide (64,4 % vs. 70,3 %) samt en lidt højere andel af patienter med eGFR <30 mL/min/1,73 m^2 (7,4 % vs. 2,5 %). Patienterne havde en forholdsvis dårlig nyrefunktion med et gennemsnit på ca. 57 mL/min/1,73 m^2 (svarende til CKD3).

Tabel 5. Baselinekarakteristika for patienter i PROTECT

	Sparsentan (n = 202)	Irbesartan (n = 202)
Alder ved informeret samtykke (år), gennemsnit (SD)	46,6 (12,8)	45,4 (12,1)
Alder ved IgAN diagnose (år), gennemsnit (SD)	40,2 (13,4)	39,0 (12,4)
Tid fra nyrebiopsi til informeret samtykke (år), median (IQR)	4,0 (1,0; 10,0)	4,0 (1,0; 10,0)
Køn, n (%)		
Mænd	139 (68,8)	143 (70,8)
Kvinder	63 (31,2)	59 (29,2)
Race, n (%)		
Asiatisk	67 (33,2)	48 (23,8)
Sort/afrikansk-amerikansk	1 (0,5)	3 (1,5)
Indfødt Hawaiianer/anden stillehavsøboer	0 (0,0)	1 (0,5)
Hvid	130 (64,4)	142 (70,3)
Andre	4 (2,0)	9 (4,5)
Etnicitet, n (%)		
Hispanic/latino	17 (8,4)	16 (7,9)
Ikke hispanic/latino	185 (91,6)	183 (90,6)
Andre	0 (0,0)	3 (1,5)
Tidligere hypertension, n (%)	146 (72,3)	144 (71,3)
Vægt (kg), gennemsnit (SD)	84,2 (20,1)	84,7 (19,7)
Blodtryk, mmHg, gennemsnit (SD)		
Systolisk	128,0 (14,4)	129,9 (12,4)
Diastolisk	81,6 (10,6)	83,2 (10,6)
uPCR, (g/g)	1,3 (0,8; 1,8)	1,2 (0,9; 1,7)
uACR	1,0 (0,7;1,5)	1,1 (0,7;1,5)

	Sparsentan (n = 202)	Irbesartan (n = 202)
Proteinuri (g/dag), median (IQR)	1,8 (1,2; 2,9)	1,8 (1,3; 2,6)
Hæmaturi, n (%)	111 (55,0)	114 (56,4)
eGFR¶ (mL/min/1,73 m2), gennemsnit (SD)	56,8 (24,3)	57,1 (23,6)
eGFR¶ kategori, 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)
≥ 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, gennemsnit (SD)	41,2 (3,9) g/L	41,7 (3,8) g/L
ACEi/ARB (MAD) ved screening, n (%)	130 (64,4)	125 (61,9)
Samtidig medicinering ved baseline, n (%)		
Antihypertensive lægemidler	90 (44,6)	88 (43,6)
Lipidsænkende lægemidler	114 (56,4)	116 (57,4)

MAD, Maksimalt anbefalet dosis

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at populationen i det kliniske studie overordnet er repræsentativ for danske patienter med IgAN. I dansk klinisk praksis forventer man, på linje med studiet, at opstarte sparsentan for patienter med proteinuri på ≥ 1 g/dag eller uPCR ≥ 0,75 g/g.

Medicinrådet vurderer, at der er enkelte forskelle mellem behandlingsarmene, som kan underestimere effekten af sparsentan i relation til komparator. For eksempel er der i sparsentan-armen en højere andel af asiater (33,2 % vs 23,8 %), som generelt har en dårligere prognose for IgAN, samt en lidt større andel patienter med en nyrefunktion på < 30 mL/min/1,73 m^2 (7,4 % vs 2,5 %), svarende til CKD4 eller derunder. I dansk klinisk forventes det ikke, at man vil opstarte patienter med eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 i behandling med sparsentan. Da der er tale om små forskelle mellem armene, vurderes det at være en mindre usikkerhed.

Danske patienter vurderes at være yngre ved behandlingsopstart end patienterne i PROTECT-studiet. I PROTECT var patienterne i gennemsnit ca. 46 år ved informeret samtykke. Alder ved diagnose i Danmark er ca. 40 år og dermed lavere end

gennemsnitsalderen i PROTECT-studiet. Medicinrådet vurderer ikke, at dette giver anledning til at tro, at effekten af sparsentan vil være anderledes i dansk klinisk praksis, hvor patienter forventes at opstarte behandling tættere på diagnosetidspunktet ved en anbefaling af sparsentan. Graden af nyreskade, afspejlet i CKD-stadier, har større betydning end alder ved opstart af behandling, og fordelingen i CKD-stadier svarer overordnet til dansk klinisk praksis.

I PROTECT-studiet optitreres 97 % til maksimalt anbefalet dosis af RASi. I dansk klinisk praksis skønnes det, at op mod 80-90 % patienterne vil være optitreret til maksimalt anbefalet dosis. Dermed må det forventes, at effekten af sparsentan vs. irbesartan kan være en smule underestimeret i forhold til en dansk population.

I dansk klinisk praksis forventes ca. 90 % af patienterne at modtage SGLT2i, hvilket ikke var en tilladt behandling i den dobbeltblindede periode af PROTECT. Et klinisk farmakokinetisk studie tyder dog ikke på interaktion mellem sparsentan og SGLT2i (usikkerheder vedr. manglende behandling med SGLT2i i PROTECT uddybes i afsnit 3.5).

En opmærksomhed i forhold til populationen er, at indikationen for sparsentan ikke inkluderer krav om tidligere afprøvning af RASi. I PROTECT var det et inklusionskriterie, at patienter havde været på stabil behandling med maksimalt tolereret dosis af RASi i mindst 12 uger og fortsat havde proteinuri på ≥ 1 g/dag (eller et uPCR på ≥ 0,75 g/g). I dansk klinisk praksis forventes sparsentan at være en relevant behandlingsmulighed til IgAN-patienter, der efter behandling med RASi + SGLT2 i mindst 12 uger fortsat har et proteinuri på ≥ 1 g/dag (eller et uPCR på ≥ 0,75 g/g).

Der findes ikke præcise opgørelser over antallet af patienter med IgAN i Danmark, og derfor er estimeringen af antal patienter, som er relevante for behandling med sparsentan usikker og forbundet med antagelser. Flere studier har dog bidraget med estimater, der kan anvendes til at definere patientpopulationens størrelse [5,20]. Medicinrådet baserer sin vurdering af antal patienter på et nyere registerstudie af 1.289 biopsi-verificerede IgAN-patienter, der er identificeret i Dansk Patologi Register (SNOMED S67300 i Dansk Patologi Register) i perioden 2002-2023. I studiet lægges den seneste periode (2016-2023) til grund for udregningen af prævalensen i den voksne befolkning i Danmark [5]. Prævalensen er 213,2 per 1.000.000 personer, hvilket svarer til en prævalent population på ca. 1.000 voksne personer i Danmark. Medicinrådet estimerer, at der vil være ca. 100 nye tilfælde om året.

Der findes ikke kliniske data fra Danmark, der beskriver andelen af IgAN-patienter med persisterende proteinuri trods stabil behandling med RASi + SGLT2i. EMA estimerer, at andelen af IgAN-patienter med persisterende proteinuri er 30 % til 40 %. Medicinrådet skønner, at det drejer sig om 40 % af patienterne i dansk klinisk praksis. I år 1 forventes, at 440 patienter vil opstarte behandling med sparsentan, da der vil være en gruppe af utilstrækkeligt behandlede prævalente patienter. Herefter forventes det, at 40 patienter årligt vil opstarte behandling med sparsentan.

Tabel 6. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	440	40	40	40	40
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

3.2.2 Intervention

Interventionen er sparsentan doseret som i PROTECT-studiet. Sparsentan administreres oralt som tabletbehandling i en dosis på 200 mg de første 14 dage. Herefter optitreres til vedligeholdelsesdosis på 400 mg én gang dagligt (måldosis) afhængigt af tolerabilitet. Der kan ske midlertidig nedtitrering eller afbrydelse af sparsentan. Der henvises til SmPC'et for anvisninger vedrørende uønskede hændelser og kriterier for dosisreduktion.

Patienter skal have proteinuri på ≥ 1 g/dag før de er relevante for behandling med sparsentan, som forventes at erstatte behandling med RASi. Behandlingen forventes at fortsætte så længe den er veltolereret. Patienterne vil stadig kunne modtage samtidig behandling med andre blodtrykssænkende lægemidler, der ikke påvirker RAS- eller endothelin-systemet. Selvom det ikke blev anbefalet i PROTECTs studieperiode, kunne patienterne stadig modtage kortikosteroider og/eller anden immunsuppressiv behandling, hvis det blev vurderet nødvendigt af investigator. En oversigt over samtidig behandling baseret på ATC-koder kan ses i bilag (afsnit 14.2).

Måldosis for behandling med sparsentan blev opnået for hovedparten af patienterne i PROTECT. I sparsentan-armen opnåede 192 (95 %) måldosis for behandling og den gennemsnitlige varighed af behandling med måldosis var 84,6 uger (SD: 37,6) med sparsentan.

Ansøger har ikke beregnet en relativ dosisintensitet (RDI) og inkluderer hverken dosisreduktioner eller pauseringer i beregningen af lægemiddelomkostninger (se afsnit 6.1).

Medicinrådets vurdering af intervention
Anvendelsen af interventionen i PROTECT svarer overordnet til forventet dansk klinisk praksis, hvor sparsentan forventes at erstatte RASi for IgAN-patienter, der fortsat har proteinuri ≥ 1 g/dag trods standardbehandling med stabil RASi og SGLT2i.

Medicinrådet bemærker, at danske patienter generelt er mere velbehandlede end i PROTECT-studiet, hvor det ikke var tilladt at behandle med SGLT2i. I dansk klinisk praksis behandles op mod 90 % af patienterne med SGLT2i, men det forventes ikke at have betydning for den relative effekt, da SGLT2i, hverken var tilladt i interventions- eller komparatorarmen (se uddybning i afsnit 3.5).

Den samtidige behandling stemmer overordnet overens med forventningen i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at der samlet set blev initieret immunsuppressiv behandling og systemiske kortikoider hyppigere i irbesartan-armen (26 %) end i sparsentan-armen (22 %) (se bilag, afsnit 14.2). Dette gør sig ligeledes gældende for immunsuppressiv behandling med renal indikation, hvor 8 % i irbesartan-armen og 3,0 % i sparsentan-armen har modtaget behandling [19]. *Rescue medication* med immunsuppressiv behandling blev ligeledes initieret tidligere i irbesartan-armen [18]. Overordnet er samtidig medicinering balanceret mellem armene og forventes ikke at give anledning til nogen væsentlig usikkerhed.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes på effektsiden alene behandling med sparsentan (se afsnit 4.2.1), mens omkostningssiden også inkluderer omkostninger til tillægsbehandling med SGLT2i.

3.2.3 Komparator

Patienter, der blev randomiseret til kontrolarmen i PROTECT-studiet, fik irbesartan, som er en RASi, der administreres oralt. Patienterne randomiseret til irbesartan fik en daglig dosis på 150 mg de første 14 dage og blev derefter optitreret til måldosis på 300 mg efter vurdering af tolerabilitet af dosis. Op- og nedtitrering af dosis var tilladt på hvilket som helst tidspunkt i løbet af studiet.

Måldosis blev nået for 97 % i irbesartan-armen, og den gennemsnitlige varighed af behandling med måldosis var 87,7 uger (SD: 34,1) i irbesartan-armen.

Ansøger har ikke beregnet en relativ dosisintensitet (RDI) og inkluderer hverken dosisreduktioner eller pauseringer i beregningen af lægemiddelomkostninger (se afsnit 6.1).

Medicinrådets vurdering af komparator
Relevante behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis består primært af behandling med en RASi i kombination med SGLT2i.

I PROTECT anvendes irbesartan som komparator. Losartan er den mest udbredte RASi i dansk klinisk praksis, men irbesartan betragtes som et ligeværdigt alternativ. Medicinrådet vurderer, at behandlingen i PROTECT-studiet overordnet stemmer godt overens med dansk klinisk praksis bortset fra, at op mod 90 % af danske patienter ligeledes vil være behandlet med SGLT2i. Dette forventes ikke at have betydning for den relative effekt, da SGLT2i, hverken var tilladt i interventions- eller komparatorarmen (se uddybning i afsnit 3.5).

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes på effektsiden kun behandling med losartan (se afsnit 4.2.1), mens omkostningssiden også inkluderer omkostninger til tillægsbehandling med SGLT2i.

3.2.4 Effektmål

Ansøger har primært lagt vægt på følgende af de indsendte effektmål fra PROTECT-studiet (fase III):

- Ændring fra baseline i uPCR (fra baseline og frem – uge 36 er primært effektmål)
- Ændring i den kroniske eGFR hældning (fra uge 6 og frem)
- Ændring i den totale eGFR hældning (fra baseline og frem)

Ansøger har ligeledes indsendt data for følgende effektmål fra SPARTACUS-studiet (fase II):

- Ændring i uACR fra baseline til uge 24 (primært effektmål)
- Ændring i uPCR (fra baseline til uge 24)
- Ændring i eGFR (fra baseline til uge 24)

Derudover har ansøger indsendt data for nedenstående effektmål baseret på PROTECT-studiet:

- Absolutte mål for eGFR
- Ændring i uACR (fra baseline og frem)
- Albuminuri (baseline og frem)
- Remission af proteinuri (komplet eller partiel)
- Andel patienter, der opnår et komposit effektmål for nyresvigt (bekræftet 40 % reduktion af eGFR, ESKD eller død)

Ansøger har desuden indsendt data for HRQoL og sikkerhed baseret på PROTECT-studiet.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet inkluderer effektmål for uPCR og eGFR i vurderingen af sparsentans effekt, da disse anses for dækkene. Der lægges særligt vægt på PROTECT-studiet, da det er en direkte sammenligning af sparsentan og irbesartan. Derudover suppleres med ikke-randomiserede, enkeltarmede studier for at give en indikation af effekten af behandling med sparsentan i kombination med SGLT2i. Derudover inkluderes EQ-5D og The Kidney Disease QoL Short Form-36 (KDQoL-36) for at belyse HRQoL.

Medicinrådet vurderer, at uPCR er relevant i forhold til at vurdere behandlingsrespons. Behandlingsrespons forventes at udskyde tidspunktet for nyreerstatningsterapi (dialyse og/eller nyretransplantation). Ydermere vurderer Medicinrådet, at eGFR er et vigtigt supplement til uPCR, da det giver information om nyrefunktionens udvikling på længere sigt.

uPCR og eGFR er hyppigt anvendte og validerede mål i kliniske studier af IgAN. Begge anvendes som surrogatmarkører, da ændringer i proteinuri og eGFR hænger sammen med risikoen for sygdomsprogression, nyresvigt, dialyse og transplantation [21–23].

Medicinrådet bemærker, at effektmål baseret på hårde kliniske endepunkter, såsom andelen af patienter, der progredierer til terminalt nyresvigt, behov for dialyse, nyretransplantation eller død også havde været relevante at kunne vurdere. Denne type effektmål anses for i højere grad at være direkte patientrelevante, men det kræver dog

studier med meget lang opfølgning og stor stikprøvestørrelse at kunne vise en forskel, da hårde nyreendepunkter ofte udvikles over mange år.

Effektmålene, der præsenteres i nedenstående afsnit, er baseret på et data cut-off fra den 7. september 2023, som er den finale analyse for den dobbeltblindede del af PROTECT-studiet.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
Ansøger har baseret analysen af klinisk effekt og sikkerhed på PROTECT (direkte sammenligning) suppleret med data fra SPARTACUS-studiet, der er et *single-arm* fase II studie, der undersøgte effekten af sparsentan i kombination med SGLT2i.

Analyserne af effekt pba. PROTECT baserer sig på *Full Analysis Set* (FAS) suppleret af *Modified Intention-To-Treat* (mITT). Både FAS og mITT baserer sig på samtlige randomiserede patienter, der har modtaget mindst én dosis af studiemedicinen. Forskellen mellem analyserne består i, hvorvidt patienterne stadig bidrager til de opgjorte effektmål efter behandlingsophør, samt hvordan manglende data behandles. mITT-analysen er en post-hoc analyse efterspurgt af FDA, der håndterer *intercurrent events* (mellemliggende hændelser). De *intercurrent events*, der er inkluderet i mITT-analysen er behandlingsophør, initiering af *rescue* immunsuppressiv medicin, dialyse, nyretransplantation eller død.

- FAS: Inkluderer alle patienter som har modtaget mindst én dosis af den randomiserede behandling. I FAS blev patienterne analyseret efter den behandling de var randomiseret til, men patienter censureres ved behandlingsophør og bidrager dermed ikke med data til effektmål efter behandlingsophør. I FAS-populationen blev manglende data håndteret ved imputering under antagelse af *missing-at-random* (MAR), hvor manglende observationer kan estimeres ud fra allerede observerede data. Alle planlagte effektanalyser i den dobbeltblindede periode var baseret på FAS-populationen.
- mITT: Omfatter de samme patienter som FAS, dvs. alle patienter, som har modtaget mindst én dosis af den randomiserede behandling. I modsætning til FAS-analysen censureres patienter ikke ved behandlingsophør, og patienterne bidrager fortsat med effektdata i den gruppe, de blev randomiseret til, også efter behandlingsophør. I analyserne baseret på mITT blev manglende data håndteret ved 1) MAR-baseret multipel imputation for patienter uden *intercurrent events*, 2) ved *jump-to-reference-imputation*[1] for patienter med behandlingsophør eller opstart af immunsuppressiv behandling samt 3) konservative antagelser for

[1] Ved jump-to-reference imputation antages patienternes videre sygdomsforløb at følge referencegruppens

nyreerstatningsterapi eller død[2]. Dermed anvendes mere konservative antagelser for patienter med *intercurrent events* end i FAS-analyserne, hvor data efter behandlingsophør blev censureret. Yderligere detaljer vedr. imputationsmetoderne findes i ansøgningen i noterne til Tabel 60.

Ansøger har indsendt data for både uge 36 (primært effektmål), uge 110 (*end-of-treatment* i den dobbeltblindede periode) samt uge 114 (afslutning på den 4 ugers periode med vanlig RASi-behandling for alle patienter i den dobbeltblindede periode inden *open label*-perioden).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender data vedr. effektestimater fra baseline frem til *end-of-treatment* i den dobbeltblindede periode i PROTECT-studiet (baseline frem til uge 110).

Som tidligere nævnt måtte patienter i PROTECT-studiet ikke modtage SGLT2i i løbet af studieperioden. Da patienterne i dansk klinisk praksis behandles med SGLT2i, supplerer Medicinrådet derfor analyserne med relevante opgørelser fra ikke-randomiserede studier, hvor sparsentan blev givet i kombination med SGLT2i. Disse omfatter data fra SPARTACUS-studiet (som også inddrages af ansøger) [14], en interim analyse af langtidsopfølgningsstudiet af PROTECT (PROTECT-OLE) [15], samt et *real world-evidence* studie [16].

I Tabel 7 præsenteres effektmålene fra PROTECT. Disse inkluderer procentvis ændring fra baseline i uPCR baseret på geometriske mindste kvadraters (LS)-gennemsnit (*geometric least squares mean*), ratio mellem geometriske LS-gennemsnit (*geometric least squares ratio*), de absolutte forskelle i eGFR fra baseline til uge 110 baseret på mL/min/1,73 m², den kroniske og totale eGFR-hældning er baseret på mL/min/1.73 m²/år samt forskellene i eGFR mellem sparsentan og irbesartan.

Medicinrådet præsenterer ikke særskilte subgruppeanalyser fra PROTECT i nedenstående gennemgang af resultater. Dette skyldes, at der kun var enkelte interaktioner, der var statistisk signifikante, og de vurderes som ubetydelige i klinisk praksis. Subgruppeanalyser for de enkelte effektmål kan ses i bilag (afsnit 14.4).

[2] Imputerede eGFR-værdier blev trukket fra den laveste del af den observerede fordeling (≤ 1-percentilen), men uPCR-værdier blev trukket fra den højeste del af fordelingen (≥ 99-percentilen).

Tabel 7. Oversigt over udvalgte effektmål i PROTECT

Effektmål	Sparsentan (n=202)	Irbesartan (n=202)	Ratio mellem geometriske LS-gennemsnit/ differens
uPCR (baseline til uge 110)			
Procentvis ændring i uPCR (g/g), geometrisk LS-gennemsnit (%)[1] *Population: FAS*	−42,8 (95% CI: −49,75; −34,97)	−4,4 (95% CI: −15,84; 8,70)	0,60 (95 % CI: 0,50;0,72)
Procentvis ændring i uPCR (g/g), geometrisk LS-gennemsnit (%)[1] *Population: mITT*	−39,8 (95% CI: −46,59; −32,11)	−2,4 (95% CI: −13,57; 10,32)	0,62 (95 % CI: 0,52; 0,73)
Den absolutte ændring i eGFR (baseline til uge 110)			
Den absolutte ændring i eGFR[1] *Population: FAS*	−5,8 mL/min/1,73 m² (95% CI: −7,38; −4,24)	−9,5 mL/min/1,73 m² (95% CI: −11,17; −7,89)	3,7 mL/min/1,73 m² (95% CI: 1,45; 5,99)
Den absolutte ændring i eGFR[1] *Population: mITT*	−6,1 mL/min/1,73 m² (95% CI: −7,65; −4,54)	−9,9 mL/min/1,73 m² (95% CI: −11,54; −8,31)	3,8 mL/min/1,73 m² (95% CI: 1,59; 6,08)
Den kroniske eGFR-hældning (uge 6 til uge 110)			
Den kroniske eGFR-hældning[2] *Population: FAS*	−2,7 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: −3,4; −2,1)	−3,8 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: −4;60; −3;07)	1,1 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: 0,07; 2,12)
Den kroniske eGFR-hældning[2] *Population: mITT*	−2,9 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: −3,55; −2,18)	−4,2 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: −4,90; −3,47)	1,3 mL/min/1,73 m²/år (95% CI: 0,33; 2,31)
Den totale eGFR-hældning (baseline til uge 110)			
Den totale eGFR-hældning[2] *Population: FAS*	−2,9 mL/min/1,73 m²/år (−3,58; −2,24)	−3,9 mL/min/1,73 m²/år (−4,59; −3,13)	1,0 mL/min/1,73 m²/år (−0,03; 1,94)
Den totale eGFR-hældning[2, 3] *Population: mITT*	−3,0 mL/min/1,73 m²/år (−3,69; −2,36)	−4,2 mL/min/1,73 m²/år (−4,89; −3,50)	1,2 mL/min/1,73 m²/år (0,21; 2,13)

[1] Resultater estimeret ved anvendelse af en mixed model for repeated measures (MMRM)
[2] Den kroniske eGFR-hældning er ændringsraten i eGFR per år efter den initiale akutte effekt, der ses de første 6 uger. Der måles dermed på ændringen i en periode på 104 uger ud af en opfølgningstid på 110 uger. Den totale eGFR hældning er ændringsraten i eGFR per år fra baseline og frem til uge 110.
[3] Resultaterne for den kroniske og den totale hældning er estimeret ved anvendelse af en mixed effects model med random intercept og hældning (slope). Yderligere detaljer om analyser kan ses i Tabel 56 i ansøgning.

3.3.2 Ændring i uPCR

Relevans af uPCR

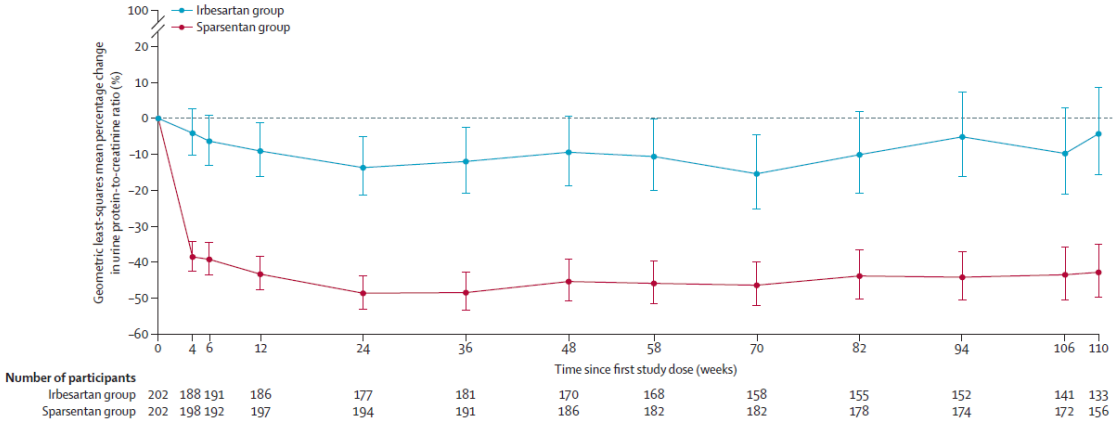
uPCR er et mål for proteinuri, som er associeret med progression af nyresygdom, herunder IgAN. uPCR et centralt mål i både klinisk praksis og kliniske studier inden for nyresygdom. Selvom proteinuri er en surrogatmarkør for langsigtede kliniske endepunkter, er uPCR et etableret og valideret mål, der er associeret med risikoen for udvikling af nyresvigt [22,23].

Et uPCR-niveau på < 0,15 g/g betegnes som normalt til mildt forhøjet, 0,15–0,5 g/g som moderat forhøjet og > 0,5 g/g som svært forhøjet. Et uPCR-niveau på > 3,5 g/g betegnes som proteinuri i nefrotisk område [24]. I PROTECT havde patienter ved baseline et mediant uPCR-niveau på 1,3 g/g i sparsentan-armen og 1,2 g/g i irbesartan-armen svarende til moderat forhøjet proteinuri. Ændring i uPCR er i studiet baseret på data fra 24 timers urinopsamling.

Ændring i uPCR fra baseline til uge 110

Den procentvise ændring i uPCR i fra baseline frem til 110 uger baseret på geometriske LS-gennemsnit og analyseret ved en *mixed model for repeated measures* (MMRM).

Af Tabel 7 fremgår det, at den procentvise ændring i geometriske LS-gennemsnit for uPCR fra baseline frem til uge 110 var størst i sparsentan-armen. Den procentvise ændring fra baseline var -42,8 % (95 % CI: -49,75; -34,97) i sparsentan-armen og -4,4 % (95 % CI: -15,84;8,70) med en ratio mellem geometriske LS-gennemsnit på 0,60 (95 % CI: 0,50;0,72) i FAS-analysen. Som det ligeledes fremgår af Tabel 7 er estimaterne for mITT-analysen i overensstemmelse med estimaterne for FAS-analysen.



Figur 4. Procentvis ændring i geometriske LS-gennemsnit for uPCR ved hvert studiebesøg frem til uge 110 (FAS-population)

Af Figur 4 fremgår det, at der sker et større fald i sparsentan-armen end i irbesartan-armen, der stabiliserer sig omkring uge 24 og fastholdes frem til afslutningen af den dobbeltblindede periode ved uge 110.

Sparsentan og SGLT2i (data fra ikke-randomiserede studier)
Effekten af sparsentan givet i kombination med SGLT2i blevet undersøgt i mindre *single-arm* eller *real-world evidence*-studier, der beskrives nedenfor (se uddybende metodebeskrivelse af studier i bilag, afsnit 14.5).

I SPARTACUS, et enkelt-armet, fase II-studie af 48 patienter, undersøgte man effekten af sparsentan givet i kombination med SGLT2i i en population, der havde modtaget stabil behandling med RASi og SGLT2i i mindst 12 uger. Ved baseline var den mediane uPCR 1,24 g/g (IQR: 0,88; 1,74). Antallet af patienter faldt fra 48 ved baseline til 39 ved uge 24. Den procentvise ændring i geometriske LS-gennemsnit fra baseline og frem til opfølgningen efter 24 uger var -45,2 % (95 % CI: -54,6; -33,9) [14].

I et tysk *real world evidence*-studie omfattende 23 patienter inkluderet i et *Managed Access Program*, der kørte frem til markedsføringstilladelse, havde patienterne modtaget stabil behandling med RASi og SGLT2i i mindst 12 uger inden behandling med RASi blev erstattet af sparsentan. Patienterne havde ved baseline en median uPCR på 1,5 g/g. Der sås et signifikant fald i uPCR ved samtlige opfølgningstidspunkter (2, 6, 10, 14 og 22 uger). Antal patienter ved opfølgningstidspunkterne faldt fra 23 ved baseline til 8 ved 22-ugers opfølgning. Ved uge 22 var median uPCR faldet til 0,52 g/g (IQR: 0,30;0,64), p-værdi = 0,008, hvilket svarer til en procentvis reduktion fra baseline på 65 % [16].

En post hoc interim-analyse af 62 patienter fra PROTECT-OLE blev præsenteret ved *Kidney Week* 2025. Patienterne havde alle modtaget behandling med irbesartan i den dobbeltblindede periode af PROTECT, men overgik til sparsentan i PROTECT-OLE. Patienterne inkluderet i denne analyse påbegyndte efterfølgende behandling med SGLT2i[3] i tillæg til sparsentan i *open-label* perioden. Baseline-uPCR blev defineret som målingen tættest på opstart af SGLT2i. Den mediane uPCR var 1,35 g/g ved baseline og mellem 1,08 og 1,51 g/g ved opfølgning efter 12-48 uger. Antallet af patienter faldt fra 62 ved baseline til 26 ved uge 48. Ved tre ud af fire opfølgningstidspunkter lå den mediane uPCR lavere end ved baseline, mens den ved uge 24 var højere. Der blev alene rapporteret deskriptive data uden statistiske sammenligninger [15].

Medicinrådets vurdering af ændringer i uPCR
Medicinrådet vurderer, at sparsentan medfører en hurtigt indtrædende effekt, og der er tale om en relevant og markant reduktion i uPCR sammenlignet med irbesartan i opfølgningstiden frem til uge 110, der er tidspunktet, hvor studiebehandlingen afsluttes. Da resultaterne i FAS- og mITT-analyserne var sammenlignelige, tyder det på, at resultaterne er robuste over for de anvendte antagelser om håndtering af manglende data og *intercurrent events*.

Evidensgrundlaget for sparsentan i kombination med SGLT2i er begrænset og forbundet med usikkerhed. Den kombinerede effekt er beskrevet på baggrund af mindre ikke-randomiserede studier med kort opfølgningstid. Dog indikerer især SPARTACUS-studiet og *real-world evidence* data, at der kan opnås en markant reduktion i uPCR ved at

[3] I PROTECT-OLE kunne investigator opstarte SGLT2i på hvilket som helst tidspunkt under behandling med sparsentan

erstatte RASi med sparsentan i en population på stabil behandling med RASi + SGLT2i, mens deskriptive data fra PROTECT-OLE, indikerer en mere blandet effekt. Da effekten af sparsentan i de ikke-randomiserede studier overordnet er sammenlignelig med data fra PROTECT forventes effekten at være additiv til effekten af SGLT2i. Det samme forventes ved tillæg af RASi til SGLT2i (se uddybning af usikkerheder ved manglende behandling med SGLT2i i afsnit 3.5).

Medicinrådet bemærker, at opfølgningstiden på 110 uger (~ 2 år) i den dobbeltblindede periode af PROTECT er tilstrækkelig ift. at forholde sig de forventningerne til proteinuri på længere sigt, og at plateauet forventes fortsætte så længe behandlingen modtages. Opfølgningstiden kan dog anses for begrænset set i lyset af, at der er tale om en kronisk og progredierende sygdom, der udvikler sig til nyresvigt over årtier.

3.3.3 Ændring i eGFR

Relevans af eGFR
eGFR anvendes til at vurdere nyrefunktion over tid, og eGFR er et klinisk relevant effektmål idet fald i eGFR er associeret med progression af kronisk nyresygdom og øget risiko for dialyse og transplantation. Ændring i eGFR kan anses for en surrogatmarkør for hårdere kliniske endepunkter, men der er tale om et veletableret og valideret mål, der er associeret med risikoen for udvikling af nyresvigt [21]. eGFR er et væsentligt supplement til uPCR for at belyse sygdomsprogression, da kombinationen af disse mål giver et bredere billede af sygdomsaktivitet og tab af nyrefunktion. Normal eGFR er 90 mL/min/1,73 m^2, mens den kliniske tærskel for kronisk nyresygdom er eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2 [25]. Kronisk nyresygdom defineres ved vedvarende nedsat eGFR eller anden nyreskade over minimum 3 måneder.

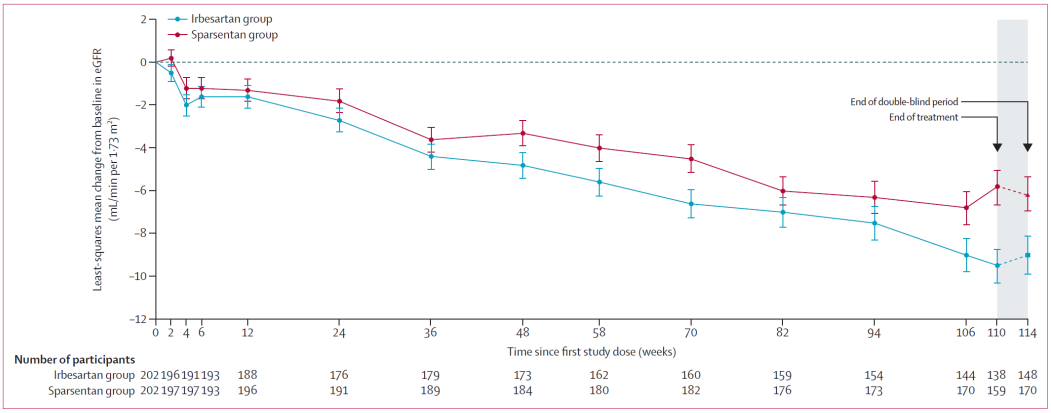
Hastigheden, hvorved nyrefunktionen falder over tid, kan udtrykkes med den kroniske og den totale eGFR-hældning, der begge er et udtryk for det gennemsnitlige årlige fald i eGFR. Den totale eGFR-hældning måles fra baseline og inkluderer både en initial, akut behandlingseffekt og en efterfølgende kronisk ændring i nyrefunktion. Den kroniske hældning beregnes fra et prædefineret tidspunkt efter baseline, eksempelvis 6 uger som i PROTECT, og inkluderer dermed ikke det akutte – og reversible – fald i eGFR [26,27].

EMA fremhæver, at data fra den totale hældning almindeligvis foretrækkes frem for data fra den kroniske hældning, da den totale hældning afspejler hele behandlingsperioden (inkl. den akutte effekt). Dette er dog særligt relevant i placebo-kontrollerede studier, hvor den akutte effekt kun indtræder i den ene arm. I PROTECT-studiet har dette muligvis mindre betydning, da den akutte effekt var på tilsvarende niveau for hhv. sparsentan (-1,1 mL/min/1,73m^2) og irbesartan-armen (-1,4 mL/min/1,73m^2). I dette tilfælde anses det for mere væsentligt, at forskellene for den kroniske og den totale hældning er af tilsvarende størrelse. Den kroniske og totale hældning måles i mL/min/1,73m^2 per år [2]. En forskel mellem behandlingsarmene på > 0,75 mL/min/1,73m^2 per år anses som en klinisk meningsfuld prædiktor for behandlingseffekt på udviklingen af kronisk nyresygdom [2].

Den absolutte ændring af eGFR

I Figur 5 ses eGFR-kurverne for sparsentan og irbesartan fra baseline og frem til afslutningen af den dobbeltblindede periode i uge 114. Ændringer i eGFR (mL/min/1,73 m^2) blev rapporteret som absolutte ændringer i LS-gennemsnit. Kurverne deler sig tidligt og forbliver adskilte frem til *end-of-treatment* ved uge 110 samt ved uge 114, der er afslutningen af den dobbeltblindede periode.

I Tabel 7 ses resultater for de absolutte ændringer ved uge 110. De absolutte ændringer er estimeret ved en MMRM, som estimerer ændringen fra baseline frem til et enkelt måletidspunkt baseret på en model for samtlige målinger i opfølgningsperioden (uge 110). Faldet i eGFR er mindre i sparsentan-armen end i irbesartan-armen med en forskel i LS-gennemsnit på 3,7 mL/min/1,73 m^2 (95 % CI: 1,45; 5,99) ved uge 110.



Ændring baseline i eGFR frem til uge 110 er hovedsagelig baseret på en mixed model for repeated measures. Dog er ændring fra baseline i eGFR ved uge 6 og uge 114 er baseret ANCOVA-analyse. Figur fra [18]

Figur 5. Ændring i eGFR fra baseline frem til afslutning af den dobbeltblindede periode (uge 114)

Den kroniske og totale hældning af eGFR frem til uge 110

Resultaterne for den kroniske hældning (uge 6 frem til uge 110) og den totale hældning (baseline til uge 110) for både FAS- og mITT-analyserne fremgår af Tabel 7. Den kroniske og den totale hældning blev estimeret ved anvendelse af en *mixed effects* model med *random intercept* og hældning (*slope*).

For den kroniske hældning er det årlige fald i sparsentan-armen mindre end i irbesartan-armen med en forskel i LS-gennemsnit på 1,1 mL/min/1,73 m^2/år (95% CI: 0,07; 2,12) i FAS-analysen. Estimaterne for mITT-analysen er i overensstemmelse med resultaterne fra FAS-analysen.

For den totale eGFR-hældning er det årlige fald i sparsentan-armen ligeledes mindre end i irbesartan-armen med en forskel i LS-gennemsnit på 1,0 mL/min/1,73 m^2/år (95% CI: -0,03; 1,94). Estimaterne for mITT-analysen er numerisk i overensstemmelse med resultaterne fra FAS-analysen, men for FAS-analysen omfatter den nedre del af konfidensintervallet netop 0, hvorimod dette ikke gør sig gældende i mITT-analysen, hvor differensen mellem LS-gennemsnit er 1,2 mL/min/1,73 m^2/år (0,21; 2,13).

EMA har desuden udført sensitivitetsanalyser for den kroniske og den totale hældning af eGFR, der er konsistente med og understøtter de primære analyser, inklusiv alle

præspecificerede sensitivitetsanalyser. En *tipping point*-analyse for den totale eGFR-hældning baseret på *on-study* data viste, at MAR-antagelsen skal afvige med mere end 130 %, før konklusionerne for hovedanalysen ændres [19]. Sensitivitetsanalyser for den kroniske og den totale eGFR-hældning fremgår i bilag (afsnit 14.3).

Medicinrådets vurdering af eGFR
De absolutte forskelle i eGFR mellem sparsentan- og irbesartan-armen viser, at faldet sker langsommere i sparsentan-armen. Forskellen mellem armene er statistisk signifikant ved *end-of-treatment* ved uge 110. Effektestimaterne for den kroniske og den totale hældning af eGFR i peger ligeledes begge på en langsommere forværring af nyrefunktionen ved behandling med sparsentan sammenlignet med irbesartan. Medicinrådet vurderer, at der er tale om effektforskelle, der er klinisk relevante for progression af nyresygdom.

Da resultaterne i FAS- og mITT-analyserne var sammenlignelige, tyder det på, at resultaterne er robuste over for de anvendte antagelser om håndtering af manglende data og *intercurrent events*.

Medicinrådet bemærker, at opfølgningstiden på 110 uger (~ 2 år) i PROTECT er tilstrækkelig ift. at forholde sig forventningerne til nyrefunktionsniveau på længere sigt, og at effekten forventes fortsætte så længe behandlingen modtages. Opfølgningstiden kan dog anses for begrænset set i lyset af, at der er tale om en kronisk og progredierende sygdom, der udvikler sig til nyresvigt over årtier.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen omfattede alle patienter, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen. I alt udgør sikkerhedspopulationen 202 patienter i sparsentan-armen og 202 patienterne i irbesartan-armen (svarerende til FAS og mITT). De rapporterede uønskede hændelser er klassificeret i hht. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Data cut-off for sikkerhedssættet er 7. september 2023.

Data i sikkerhedsdatasættet består af uønskede hændelser, som blev registreret efter første administration af henholdsvis sparsentan og irbesartan og frem til 30 dage efter ophør af behandling. Den mediane opfølgningstid var 102,83 (SD: 22,279) uger for sparsentan og 96,75 (SD: 29,302) for irbesartan, hvilket er konsistent med den højere andel af behandlingsophør i gruppen, der modtog irbesartan.

Af Tabel 8 fremgår andelen med uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, andelen, hvor dosis reduceres samt andelen, som ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser.

Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser

	Sparsentan (N = 202)	Irbesartan (N =202)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	187 (93)	177 (88)	NR	NR

	Sparsentan (N = 202)	Irbesartan (N =202)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alvorlige AE (SAE), n (%)[1]	75 (37)	71 (35)	NR	NR
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	34 (17)	23 (11)	NR	NR
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	19 (9)	18 (9)	NR	NR

Der var flere uønskede hændelser uanset grad i sparsentan-armen sammenlignet med irbesartan-armen (93 % vs. 88 %). Andelen af alvorlige uønskede hændelser var nogenlunde på niveau mellem sparsentan og irbesartan (37 % vs 35 %). Der var flere dosisreduktioner i sparsentan-gruppen, hvor 34 (17 %) fik reduceret dosis mod 23 (11 %) i irbesartan-gruppen. Derimod var tidligt behandlingsophør uanset årsag mere hyppigt i irbesartan-armen, hvor 48 (24 %) ophørte med behandling mod 28 (14 %) i sparsentan-armen. Tidligt behandlingsophør grundet uønskede hændelser var 9 % i begge arme.

I sparsentan-armen havde 49 (24 %) mindst én pausering i løbet af deres behandling med en gennemsnitlig varighed på 29,8 dage, mens 36 (18 %) patienter i irbesartan-armen havde pauseringer med en gennemsnitlig varighed på 25,9 dage.

Tabel 9. Liste over uønskede hændelser i den dobbeltblindede periode af PROTECT (≥ 10 % alle uanset alvorlighed eller ≥ 3 % alvorlige uønskede hændelser)

	Sparsentan (N = 202)		Irbesartan (N = 202)	
	Alle	**SAE**	**Alle**	**SAE**
COVID-19, n (%)	53 (26,2)	42 (20,8%)	46 (22,8)	38 (18,8%)
Hyperkalæmi, n (%)	32 (15,8)		26 (12,9)	
Perifært ødem, n (%)	31 (15,3)		24 (11,9)	
Svimmelhed, n (%)	30 (14,9)		13 (6,4)	
Hovedpine, n (%)	27 (13,4)		26 (12,9)	
Hypotension, n (%)	26 (12,9)		8 (4,0)	
Hypertension, n (%)	22 (10,9)		28 (13,9)	
Kronisk nyresygdom, n (%)		6 (3)		6 (3)

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med sparsentan var COVID-19 (26,2 %), hyperkalæmi (15,8 %) og perifært ødem (15,3 %) sammenlignet med henholdsvis 22,8 %, 12,9 % og 11,9 % i irbesartan-armen. I irbesartan-armen var hypertension (13,9 %) og hovedpine (12,9) desuden blandt de hyppigste uønskede hændelser, sammenlignet med henholdsvis 10,9 % og 13,4 % i sparsentan-armen. Uønskede hændelser uanset grad, der forekom hyppigere i sparsentan-armen end irbesartan-armen (≥ 5 %-point forskel), omfattede svimmelhed (14,9 % vs 6,4 %) og hypotension (12,9 % vs 4,0 %).

Den hyppigste alvorlige uønskede hændelse var COVID-19, som forekom hos 20,8 % i sparsentan-armen og 18,8 % i irbesartan-armen. COVID-19 var den eneste alvorlige uønskede hændelse, der forekom hos mere end 5 % i begge behandlingsarme. Alvorlige uønskede hændelser relateret til kronisk nyresygdom forekom hos 3 % i både sparsentan- og irbesartan-armen.

I løbet af den dobbeltblindede periode døde én patient i irbesartan-armen, hvilket muligvis var relateret til studiemedicinen, mens der ikke forekom dødsfald i sparsentan-armen. I den samlede sikkerhedspopulation var der rapporteret 11 dødsfald (fire af disse dog mere end 30 dage efter behandlingsophør og falder ikke inden for definitionen af sikkerhedspopulationen). To dødsfald var muligvis relateret til studiemedicinen (én patient modtog behandling med sparsentan og én med irbesartan) [19]. En fuld liste over alvorlige uønskede hændelser kan ses i bilag (afsnit 14.6).

Uønskede hændelser af særlig interesse

Abnorme leverfunktionsprøver
Uønskede hændelser relateret til abnorme leverfunktionsprøver var lav og sammenlignelig mellem armene (2 % sparsentan og 3 % irbesartan). Forhøjet ALAT var den hyppigste var den hyppigste uønskede hændelse (2 % i begge arme).

Alle uønskede hændelser i sparsentan-armen forekom indenfor de første 60 uger af behandlingen. Der var ingen alvorlige uønskede hændelser i sparsentan-armen, men tre alvorlige uønskede hændelser i irbesartan-armen.

Uønskede hændelser førte til behandlingsophør hos tre patienter i irbesartan-armen og én i irbesartan-armen.

Leversygdomme
I alt havde 9 % i sparsentan-armen og 6 % i irbesartan-armen oplevet mindst én sygdom relateret til leversygdom. Forhøjet ALAT var den hyppigste uønskede hændelse i begge arme (5 % i sparsentan-armen og 4 % i irbesartan-armen), efterfulgt af forhøjet ASAT (2 % i sparsentan-armen, 4 % i irbesartan-armen) og forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT) med 3 % i sparsentan-armen og 2 % irbesartan-armen.

To patienter i irbesartan-armen havde alvorlige uønskede hændelser relateret til leversygdom, mens ingen i sparsentan-armen oplevede alvorlige uønskede hændelser relateret til leversygdom.

Hjertearytmi
I alt havde 6 % i sparsentan-armen oplevet hjertearytmi sammenlignet med 10 % i irbesartan-armen. Den hyppigste uønskede hændelse rapporteret var hjertebanken, som blev rapporteret af 2 % i sparsentan-armen og 4 % i irbesartan-armen.

I alt var der tre alvorlige uønskede hændelser relateret til hjertearytmi (to i sparsentan- og én i irbesartan-armen).

Hypotension
I alt havde 16 % i sparsentan-armen og 6 % i irbesartan-armen uønskede hændelser relateret til hypotension. De hyppigste uønskede hændelser (*Preferred Term*) i sparsentan- og irbesrtan-armen var hypotension (13 % vs 4 %) og ortostatisk hypotension (4 % vs. 2 %).

Akut nyreskade (AKI)
I alt udviklede 6 % i sparsentan-armen og 2 % i irbesartan-armen akut nyreskade.

Alvorlige uønskede hændelser relateret til nyreskade blev rapporteret hos 2 % i sparsentan-armen og < 1 % i irbesartan-armen. Ingen af de alvorlige uønskede hændelser førte til behandlingsophør, men tre patienter (1 %) i sparsentan-armen ophørte behandling grundet ikke-alvorlige uønskede hændelser. I irbesartan-armen ophørte en enkelt patient studiebehandlingen på baggrund af en alvorlig uønsket hændelse relateret til akut nyreskade. Ingen af patienterne fik behov for akut dialyse for at behandle nyreskaden.

Væskeretention
I alt blev væskeretention rapporteret hos 18 % i sparsentan-armen og 15 % i irbesartan-armen. Perifært ødem var den hyppigste uønskede hændelse (PT) med 15 % i sparsentan-armen og 12 % i irbesartan-armen.

Alvorlig væskeretention forekom hos én patient i hver arm.

Anæmi
I alt blev der rapporteret anæmi-relaterede uønskede hændelser hos 10 % i sparsentan-armen og 5 % i irbesartan-armen. Anæmi (*Preferred Term*) var den hyppigste uønskede hændelse med 8 % i sparsentan-armen og 4 % i irbesartan-armen.

Der var én patient i sparsentan-armen, der havde en alvorlig uønsket hændelse relateret til anæmi, men ingen i irbesartan-armen. Der sås et moderat fald i hæmoglobin og hæmatokrit-niveauer rapporteret i sparsentan-armen fra baseline frem til uge 6, hvorefter niveauerne var stabile frem til uge 110

Hyperkalæmi
I alt blev der rapporteret hyperkalæmi-relaterede hændelser hos 17 % i sparsentan-armen og 13 % i irbesartan-armen. Hyperkalæmi (*Preferred Term*) blev rapporteret hos 16 % i sparsentan-armen og 13 % i irbesartan-armen og forhøjet kalium i blodet blev rapporteret hos 1 % i hver arm.

En enkelt patient i irbesartan-armen havde en alvorlig uønsket hændelse af hyperkalæmi, men der var ingen i sparsentan-armen.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed
Der ses ikke væsentlige forskelle mellem sparsentan- og irbesartan-armen med hensyn til forekomst af uønskede hændelser, og der er ikke vurderet sikkerhedssignaler af væsentlig bekymring. De hyppigste uønskede hændelser er generelt milde eller moderate og overordnet sammenlignelige mellem armene. Dog er svimmelhed og hypotension mere hyppigt forekommende i sparsentan-armen.

Alvorlige uønskede hændelser var stort set lige hyppig i begge arme bortset fra akut nyreskade (AKI), der forekom hyppigere i sparsentan-armen, men dog var ret sjælden (2 %). Den hyppigste alvorlige uønskede hændelse – og den eneste, der forekommer hos > 5 % - er COVID-19, hvor der sås en ligelig fordeling mellem armene (ca. 20 % i hver arm). Der var flere dosisreduktioner i sparsentan-armen, men flere behandlingsophør uanset årsag i irbesartan-armen. Det bemærkes, at behandlingsophør uanset årsag var forholdsvis højt i irbesartan-armen i forhold til forventningen i dansk klinisk praksis, hvor få patienter forventes at stoppe behandling med RASi.

I EPAR fremhæver CHMP, at de uønskede hændelser registeret for sparsentan i PROTECT-studiet er konsistente med resultaterne fra de samlede sikkerhedsdatasæt for sparsentan (N = 736), samt at der ikke er identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i forbindelse med PROTECT-studiet.

Sikkerheden ved brug af sparsentan på lang sigt (fx efter 10 års behandling) er ukendt og der er derfor tvivl om langtidsbivirkninger ved brug af sparsentan.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Behandling med sparsentan viser i PROTECT-studiet en betydelig effekt på reduktion i uPCR og stabilisering af nyrefunktionen. Opfølgningstiden på 110 uger (~ 2 år) er relevant i forhold til at undersøge en vedvarende behandlingseffekt på uPCR og estimere ændringer i eGFR. Selvom proteinuri og eGFR er surrogatmarkører for langsigtede konsekvenser af nyresygdom, er de etablerede og validerede mål, der er associeret med risikoen for udvikling af nyresvigt, der medfører dialyse og/eller transplantation [21–23]. Opfølgningstiden kan dog anses for begrænset set i lyset af, at der er tale om en kronisk sygdom, der typisk udvikler sig til nyresvigt over årtier og behandlingen må forventes at fortsætte frem til nyresvigt. Baseret på de nuværende resultater, som viser en vedvarende stabilisering af uPCR over 110 uger med sparsentan, er formodningen at behandlingseffekten vil holde så længe behandlingen fortsættes.

Medicinrådet bemærker, at danske patienter er bedre behandlet end patienterne i PROTECT-studiet, da langt hovedparten af danske patienter behandles med SGLT2i i tillæg til en RASi. Der er derfor usikkerhed vedr. effekten af sparsentan i kombination med SGLT2i. På baggrund af den nuværende viden, er der dog ikke grund til at forvente, at effekten af SGLT2i påvirkes væsentligt af, om behandlingen kombineres med

sparsentan eller RASi. Data fra ikke-randomiserede studier af sparsentan i kombination med SLGT2i indikerer desuden, at effekten af sparsentan overordnet er sammenlignelig med den, der blev observeret i PROTECT, når sparsentan erstatter RASi i hos patienter i behandling med RASi + SGLT2i. Ligeledes er der i farmakokinetisk interaktionsstudie ikke identificeret evidens for interaktion mellem sparsentan og SGLT2i [28]. Samlet set understøtter nuværende viden, at den relative effekt mellem behandlingsarmene i PROTECT ikke forventes at være væsentligt påvirket af, at patienterne ikke modtog SGLT2i. Effekten af sparsentan + SGLT2i antages således at være additiv, og den relative effekt mellem sparsentan og SLGT2i at være retvisende. Den manglende behandling med SGLT2i i PROTECT vurderes på den baggrund at være en mindre usikkerhed. Der er dog usikkerhed om de absolutte effekter, da SGLT2i i sig selv reducerer proteinuri og begrænser faldhastigheden af eGFR.

Gennemsnitsalder ved opstart af sparsentan i PROTECT (ca. 46 år) er højere end gennemsnitsalder ved opstart af behandling i dansk klinisk praksis (ca. 40 år). Effekten af sparsentan på nydiagnosticerede patienter er ikke undersøgt, men da eGFR-fordelingen i PROTECT afspejler den nydiagnosticeret dansk population vurderes dette at være en mindre usikkerhed. Endelig er der usikkerhed om langtidsbivirkninger ved langvarig behandling med sparsentan.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Anvendelse af eksterne kilder

I fraværet af data på langtidseffekter fra PROTECT, herunder død, har ansøger anvendt en række eksterne kilder til at informere bevægelser mellem CKD-stadier, inden for CKD5-stadiet samt til at estimere overdødeligheden forbundet med CKD relativt til baggrundsdødeligheden.

I det følgende gennemgås kort de eksterne kilder, som er anvendt af ansøger.

4.1.1 RaDaR

The National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) [29] er et landsdækkende britisk register for patienter med visse sjældne nyresygdomme, deriblandt IgAN, som er drevet af *UK Kidney Association*. Formålet med registeret er at indsamle longitudinelle kliniske data om patienter med sjældne nyresygdomme for at understøtte forskning, sygdomsovervågning og forbedring af behandlingen.

Ansøger anvender data fra RaDaR til at estimere patientbevægelser i mellem CKD-stadier, da data fra PROTECT er utilstrækkeligt til at informere dette pga. få observerede progressioner i løbet af studieperioden. Estimering af transitionssandsynligheder mellem CKD-stadierne er nærmere beskrevet i afsnit 4.2.2.

4.1.2 NICE TA775 (DAPA-CKD og Sugrue et al. [30])

TA775 er NICE's oprindelige vurdering af dapagliflozin til behandling af CKD og er håndsøgt af ansøger. Ansøger anvender TA775 til at udlede den initiale fordelingen ved indtrædelse i CKD5 (præ-RRT, dialyse og transplantation) samt de efterfølgende patientbevægelser indenfor CKD5.

Den oprindelige vurdering af dapagliflozin er ikke længere offentligt tilgængelig som følge af en ny ansøgning og ny vurdering (TA1075). Ansøger har indsendt en tabel over anvendte transitionssandsynligheder i TA775, hvor det fremgår, at transitionssandsynlighederne er baseret på data fra DAPA-CKD samt et systematisk review af Sugrue et al. [30]. De DAPA-CKD-data, der refereres til, er angivet som *data on file* og er ikke tilgængelige for hverken ansøger eller Medicinrådet. Det er derfor uklart, hvad der ligger til grund for de afrapporterede transitionssandsynligheder baseret på DAPA-CKD.

DAPA-CKD [31] var et fase III RCT, der undersøgte dapagliflozin oven på standardbehandling hos patienter med CKD, mens Sugrue et al. [30] er en systematisk litteraturgennemgang af sundhedsøkonomiske modeller for CKD med fokus på stadie 1-5 inklusiv diabetisk nefropati. Studiet tager udgangspunkt i en referencecase, hvor patienterne er 50 år ved indtrædelse i modellen.

Patientbevægelser inden for CKD5 pba. TA775 er nærmere beskrevet i 4.2.3.

4.1.3 Jarrick et al.

Jarrick et al. (2019) [32] er et svensk, landsdækkende, registerbaseret kohortestudie, der sammenlignede dødelighed og risiko for terminalt nyresvigt blandt 3.622 patienter med biopsiverificeret IgAN med matchede personer fra baggrundsbefolkningen.

Ansøger anvender kilden til at estimere overdødelighed i helbredstadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 samt præ-RRT. Den stadiespecifikke overdødelighed er nærmere beskrevet i afsnit 4.2.4.

4.1.4 Neovius et al.

Neovius et al. (2014) [33] er et svensk registerbaseret kohortestudie, der sammenlignede dødeligheden blandt patienter med CKD4–5, dialyse eller nyretransplantation samt køns- og alder matchede personer fra baggrundsbefolkningen.

Ansøger anvender kilden til at estimere overdødelighed i dialyse- og transplantationsstadiet. Den stadiespecifikke overdødelighed er nærmere beskrevet i afsnit 4.2.4.

Medicinrådets vurdering af eksterne kilder
Datagrundlaget for transitionssandsynligheder og overdødelighed i den sundhedsøkonomiske analyse er i væsentligt omfang baseret på eksterne kilder. Medicinrådet bemærker, at flere af de nødvendige estimater, herunder bevægelse mellem CKD-stadier og inden for CKD5-stadiet samt stadiespecifik overdødelighed, ikke

kan forventes at kunne estimeres direkte på baggrund af PROTECT. Det vurderes derfor relevant og nødvendigt at supplere med eksterne datakilder.

Anvendelsen af flere eksterne kilder med forskellige studiedesign og patientpopulationer medfører imidlertid væsentlig usikkerhed. For flere af estimaterne vurderes overførbarheden til den aktuelle patientpopulation at være begrænset, og en række parametre er desuden ikke direkte observerbare i de identificerede datakilder, men baseret på afledte beregninger, sammenstilling af flere datakilder eller øvrige antagelser.

Medicinrådet vurderer, at størstedelen af de anvendte estimater overordnet fremstår klinisk plausible, og at ansøger generelt har anvendt relevante eksterne kilder i de tilfælde, hvor data fra PROTECT ikke foreligger. Medicinrådet accepterer derfor anvendelsen af de eksterne kilder i den sundhedsøkonomiske analyse, men vurderer samtidig, at usikkerheden forbundet med disse estimater bidrager til den samlede usikkerhed i analysens resultater. For stadiespecifik overdødelighed vurderer Medicinrådet imidlertid ikke, at de anvendte estimater er klinisk plausible, og anvender derfor ikke ansøgers tilgang her (se nærmere beskrivelse i afsnit 4.2.4).

4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Ansøgers transitionssandsynligheder for overgange mellem uPCR-niveauer er baseret på data fra PROTECT. For overgange mellem CKD-stadier og inden for CKD5 anvendes eksterne datakilder, herunder RaDaR samt det oprindelige vurderingsmateriale til NICE's vurdering af dapagliflozin til behandling af CKD (TA775), som angiver transitionssandsynligheder baseret på det kliniske studie DAPA-CKD og et systematisk review af Sugrue et al. (2019) [30].

Der anvendes flere forskellige sæt af transitionssandsynligheder (transitionsmatricer) i forskellige tidsperioder: Uge 0-12, uge 12-36 og fra uge 36 og frem.

I Tabel 10 præsenteres en oversigt over kilderne til overgangene for de forskellige tidsperioder.

Tabel 10. Oversigt over kilder til overgange mellem stadier for forskellige tidsperioder

Tidsperiode	Overgang	Kilde	Antagelse
Uge 0-12	Mellem uPCR	PROTECT (FAS-population, observerede overgange i uge 0-12)	Forskellig mellem armene
	Mellem CKD1-5	RaDaR [29]	Ens mellem armene
	Inden for CKD5	NICE TA775 [34] baseret på DAPA-CKD og Sugrue et al. [30]	Ens mellem armene
Uge 12-36	Mellem uPCR	PROTECT (FAS-population, gennemsnit for perioden uge 12-106)	Forskellig mellem armene
	Mellem CKD1-5	RaDaR [29]	Ens mellem armene

Tidsperiode	Overgang	Kilde	Antagelse
	Inden for CKD5	NICE TA775 [34] baseret på DAPA-CKD og Sugrue et al. [30]	Ens mellem armene
Uge 36+	Mellem uPCR	PROTECT (patienter med behandlingsrespons, gennemsnit for perioden uge 12-106)	Forskellig mellem armene
	Mellem CKD1-5	RaDaR [29]	Ens mellem armene
	Inden for CKD5	NICE TA775 [34] baseret på DAPA-CKD og Sugrue et al. [30]	Ens mellem armene

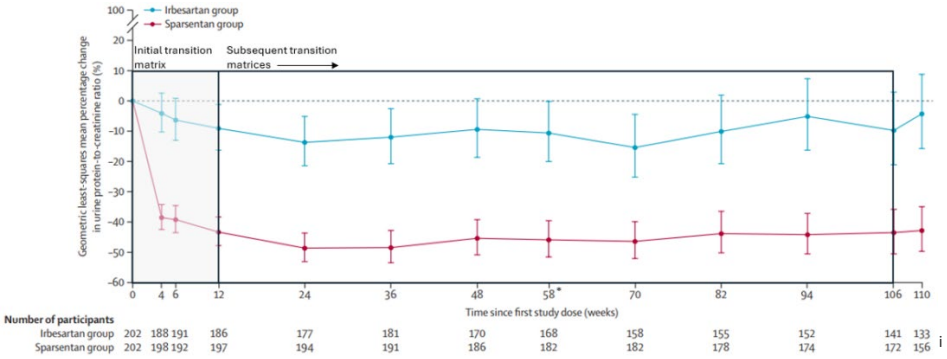
4.2.1 Patientbevægelser mellem uPCR-stadier

Transitionssandsynligheder for patientbevægelser mellem uPCR-stadier er baseret på individuelle patientdata fra PROTECT. Ansøger har estimeret tre transitionsmatricer:

1) en særskilt matrice for uge 0-12 for FAS-populationen
2) en gennemsnitlig matrice for FAS-populationen baseret på observerede overgange fra uge 12-106, som anvendes i modellen fra uge 12-36
3) en gennemsnitlig matrice for patienter, der opfyldte kriterierne for behandlingsrespons ved uge 36, baseret på observerede overgange blandt disse patienter over perioden uge 12-106. Denne matrice anvendes fra uge 36 og frem for patienter med behandlingsrespons.

Den særskilte matrice for uge 0-12 anvendes for at afspejle den markante initiale reduktion i uPCR observeret tidligt i behandlingsforløbet.

Figur 6 viser uPCR-målinger i PROTECT og deres anvendelse til estimering af transitionssandsynligheder i hhv. uge 0-12 og uge 12+.



Figur 6. uPCR-målinger i PROTECT og deres anvendelse til estimering af transitionssandsynligheder [4]

[4] PROTECT omfattede uPCR-målinger ved uge 0, 4, 6, 12, 24, 36, 48, 58, 70, 82, 94 og 110. Efter uge 48 følger måletidspunkterne ikke konsekvent modellens 12-ugers cyklusstruktur, idet intervallet mellem uge 48 og uge 58 kun er 10

PROTECT inkluderede uPCR-målinger frem til uge 110, men transitionssandsynlighederne er estimeret på baggrund af overgange observeret til og med uge 106. Ansøger begrunder dette med, at uge 106 stemmer overens med studiets ordinære måleintervaller på 12 uger (bortset fra én 10-ugers periode). Den afsluttende måling i uge 110 lå kun fire uger efter den foregående måling, og ansøger vurderer, at inddragelse af denne måling ville kræve yderligere antagelser og metodiske justeringer.

I ansøgers analyse anvendes FAS-matricen fra uge 12 til uge 36. Herefter følger patienter, der opfylder kriterier for behandlingsrespons, transitionssandsynlighederne estimeret pba. respondenter, mens ikke-respondenter overgår til losartan-armen og følger dennes transitionsmatrice, (se afsnit 4.2.5.2). Dette indebærer en antagelse om, at patienter uden respons på sparsentan har samme sygdomsforløb som patienter i losartan-armen.

De gennemsnitlige transitionsmatricer er beregnet ved først at estimere transitionssandsynligheder separat for hvert 12-ugers interval. For hvert interval beregnes sandsynligheden for overgang fra et givent startstadie til et destinationsstadie som andelen af patienter i startstadiet, der overgår til destinationsstadiet i løbet af intervallet. Der blev herefter beregnet et gennemsnit af transitionssandsynlighederne på tværs af perioderne uge 12-106 for hhv. FAS-populationen og patienter med behandlingsrespons.

Ved at tage gennemsnittet af transitionssandsynlighederne på tværs af observationsperioden antager modellen implicit, at de observerede patientbevægelser efter uge 12 er repræsentative for den fremtidige sygdomsudvikling. Tilgangen afspejler ansøgers antagelse om, at de observerede transitioner i perioden efter uge 12 repræsenterer et stabilt niveau for uPCR, som videreføres uændret resten af patienternes levetid. Dette indebærer, at den observerede behandlingseffekt antages at være vedvarende.

I Tabel 11 og Tabel 12 præsenteres et overblik over de enkelte transitionssandsynligheder mellem uPCR-stadierne i hhv. sparsentan- og losartan-armen.

Tabel 11. Transitionsmatricer for uPCR-transitioner i sparsentan-armen

	uPCR < 0,44 g/g	uPCR 0,44–0,88 g/g	uPCR 0,88-1,76	uPCR ≥1,76 g/g
Uge 0-12 (FAS)				
uPCR < 0,44 g/g	75 %	25 %	0 %	0 %
uPCR 0,44–0,88 g/g	55 %	27 %	18 %	0 %
uPCR 0,88-1,76	20 %	43 %	32 %	5 %

uger. Modellen anvender imidlertid fortsat faste 12-ugers cyklusser, hvilket indebærer, at uge 106 i studiedata omtrent svarer til modellens uge 108.

	uPCR < 0,44 g/g	uPCR 0,44–0,88 g/g	uPCR 0,88-1,76	uPCR ≥1,76 g/g
uPCR ≥1,76 g/g	5 %	18 %	47 %	30 %
Uge 12-36 (FAS)				
uPCR < 0,44 g/g	78 %	18 %	4 %	1 %
uPCR 0,44–0,88 g/g	21 %	53 %	25 %	1 %
uPCR 0,88-1,76	3 %	25 %	53 %	19 %
uPCR ≥1,76 g/g	2 %	2 %	34 %	63 %
Uge 36+ (respondenter)				
uPCR < 0,44 g/g	78 %	17 %	4 %	1 %
uPCR 0,44–0,88 g/g	22 %	55 %	23 %	0 %
uPCR 0,88-1,76	4 %	28 %	55 %	13 %
uPCR ≥1,76 g/g	3 %	1 %	54 %	43 %

Transitionssandsynlighederne i uge 0-12 er baseret på observerede overgange i PROTECT, mens transitionssandsynlighederne efter uge 12 er beregnet som

$$\bar{p}_{ij} = \frac{1}{K}\sum_{k=1}^{K}\frac{n_{ij}^{(k)}}{N_i^{(k)}}$$

hvor Ker antallet af 12-ugers intervaller

$n_{ij}^{(k)}$ er antallet af observerede overgange fra stadie i til j i interval k

$N_i^{(k)}$er antallet af patienter i tilstand i ved starten af interval k

Tabel 12. Transitionsmatricer for uPCR-transitioner i losartan-armen

	uPCR < 0,44 g/g	uPCR 0,44–0,88 g/g	uPCR 0,88-1,76	uPCR ≥1,76 g/g
Uge 0-12 (FAS)				
uPCR < 0,44 g/g	100 %	0 %	0 %	0 %
uPCR 0,44–0,88 g/g	18 %	40 %	33 %	9 %
uPCR 0,88-1,76	7 %	30 %	41 %	22 %
uPCR ≥1,76 g/g	2 %	2 %	27 %	69 %
Uge 12+ (FAS)				
uPCR < 0,44 g/g	65 %	29 %	6 %	0 %
uPCR 0,44–0,88 g/g	17 %	51 %	29 %	2 %
uPCR 0,88-1,76	2 %	19 %	60 %	19 %
uPCR ≥1,76 g/g	0 %	2 %	17 %	81 %

Transitionssandsynlighederne i uge 0-12 er baseret på observerede overgange i PROTECT, mens transitionssandsynlighederne efter uge 12 er beregnet som

$$\bar{p}_{ij} = \frac{1}{K}\sum_{k=1}^{K}\frac{n_{ij}^{(k)}}{N_i^{(k)}}$$

hvor Ker antallet af 12-ugers intervaller
$n_{ij}^{(k)}$ er antallet af observerede overgange fra stadie i til j i interval k
$N_i^{(k)}$ er antallet af patienter i tilstand i ved starten af interval k

4.2.1.1.1 uPCR-transitioner for tillægsbehandling med SGLT2i

Som beskrevet i afsnit 3.2.1 modtog patienterne i PROTECT alene monoterapi med enten sparsentan eller irbesartan. I dansk klinisk praksis vil patienterne dog få tillægsbehandling med SGLT2i, hvilket ansøger ønsker at afspejle i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger antager, at [redacted] af patienterne i dansk klinisk praksis vil modtage tillægsbehandling med SGLT2i. Denne antagelse beror på udtalelser fra klinikere.

Gennem en systematisk litteraturgennemgang har ansøger identificeret to studier, der har undersøgt effekten af sparsentan+SGLT2i: SPARTACUS [14] og Schanz et al. [16]. Disse to studier er beskrevet i afsnit 3.3.2 og i bilag (afsnit 14.5). Begge studier demonstrerer et brat fald i proteinuri, men indeholder ingen information om langtidseffekter. Begge studier havde korte opfølgningsperioder (hhv. 28 og 22 uger) og relativt små studiepopulationer (hhv. 48 og 23 patienter).

Ansøger anvender SPARTACUS til at informere uPCR-transitionerne de første 0-12 uger, som repræsenterer det initiale fald i proteinuri. Da SPARTACUS ikke bidrager med

individdata, kan SPARTACUS ikke informere uPCR-transitionerne direkte. I stedet antages det, at patienterne er ligeligt fordelt mellem de fire uPCR-niveauer ved baseline. Ændringen i uPCR ved uge 12 antages at være normalfordelt med middelværdi og varians fra SPARTACUS. Herved simuleres et kunstigt sæt individuelle uPCR-ændringer, som aggregeres til en transitionsmatrice, der erstatter sparsentan monoterapi i første modelcyklus (uge 0-12). I de efterfølgende modelcyklusser baseres uPCR-transitionerne på PROTECT ligesom for sparsentan monoterapi. Herved indgår SGLT2i udelukkende via uPCR og påvirker indirekte CKD-progression herigennem. I modellen manifesterer dette sig som et større initialt fald i proteinuri, der forbedrer patienternes startposition sammenlignet med sparsentan monoterapi, men uden yderligere effekt over tid.

Det har ikke været muligt for ansøger at identificere en relevant kilde til modellering af en evt. effekt af SGLT2i i losartan-armen. Derfor bibeholder ansøger transitionssandsynlighederne for losartan monoterapi, og modellen differentierer derfor ikke mellem losartan og losartan+SGLT2i på samme måde som for sparsentan-armen.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for uPCR-transitioner
Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til modellering af uPCR-forløb afspejler de observerede kort- og mellemlange effekter på proteinuri i PROTECT. Dette skyldes, at transitionerne mellem uPCR er direkte afledt af data fra PROTECT. Endvidere vurderes ansøgers særskilte håndtering af den initiale behandlingsfase (uge 0-12) som hensigtsmæssig, idet den tager højde for den hurtige initiale reduktion i proteinuri og dermed reducerer risikoen for en systematisk overvurdering af den langsigtede behandlingseffekt af sparsentan.

Det vurderes desuden rimeligt at anvende et gennemsnit af de observerede overgange i uge 12-106 til at informere uPCR-overgange i denne og den efterfølgende periode, da det observerede plateau i proteinuri forventes opretholdt over tid. Eventuelle fluktuationer i uPCR vurderes samtidig at forekomme parallelt i de to behandlingsarme og forventes derfor ikke at påvirke den relative behandlingseffekt i væsentlig grad.

Selvom studieperioden på ca. 2 år i PROTECT udgør et relativt langt datagrundlag, anvendes ekstrapolationerne til at beskrive sygdomsforløbet over patienternes resterende levetid. Der foreligger ikke ekstern validering af de ekstrapolerede proteinuriforløb, og det er derfor usikkert, i hvilken grad de estimerede uPCR-transitioner afspejler den langsigtede udvikling i proteinuri blandt patienter med IgAN i dansk klinisk praksis.

Vurdering af uPCR-transitioner for tillægsbehandling med SLGT2i

Som beskrevet i afsnit 3.5 vurderer Medicinrådet ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag for at antage, at effekten af SGLT2i varierer afhængigt af, om patienterne behandles med sparsentan eller losartan. De identificerede studier af tillægsbehandling med SLGT2i er små, har kort opfølgning og informerer alene om tillægsbehandling til sparsentan. Samtidig er de anvendte transitionssandsynligheder forbundet med usikkerhed, idet de ikke er observeret direkte, men konstrueret på baggrund af en række antagelser som følge af manglende individdata fra SPARTACUS. Medicinrådet vurderer derfor, at evidensgrundlaget ikke er tilstrækkeligt robust til at modellere en særskilt effekt af

SGLT2i i sparsentan-armen. Desuden vurderes det ikke rimeligt at inkludere en effekt af SGLT2i i sparsentan-armen uden tilsvarende at modellere en effekt i losartan-armen.

På den baggrund vælger Medicinrådet at se bort fra de særskilte transitionssandsynligheder relateret til SGLT2i og i stedet modellere både sparsentan- og losartan-armen som monoterapi (med PROTECT som datagrundlag). Medicinrådet bemærker, at patienterne i dansk klinisk praksis forventes at være bedre behandlet end afspejlet i modellen, men dette forventes ikke at påvirke den relative behandlingseffekt mellem sparsentan og losartan. Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, hvor transitionssandsynlighederne for sparsentan+SGLT2i anvendes. Transitionssandsynlighederne i losartan-armen holdes imidlertid uændrede, hvorfor analysen ikke afspejler en additiv effekt af SGLT2i i begge behandlingsarme. Følsomhedsanalysen er præsenteret i afsnit 8.2.

4.2.2 Patientbevægelser mellem CKD-stadier

I modsætning til uPCR-transitionerne anvendes PROTECT ikke til at informere CKD-transitionerne. I PROTECT blev der observeret få progressioner, som i høj grad var betinget af baseline-eGFR, hvilket, ifølge ansøger, begrænser studiets anvendelighed til estimering af den langsigtede udvikling i CKD over et livslangt forløb. På den baggrund anvender ansøger individdata fra registret RaDaR til at informere transitioner mellem CKD-stadier.

RaDaR er et register for sjældne nyresygdomme, som blev etableret i Storbritannien i 2010, og som løbende indsamler data om sygdom og behandling for over 30.000 unikke patienter omfattet af registret [35]. Fra RaDaR blev der identificeret en gruppe patienter med IgAN, der lignede patienterne fra PROTECT på inklusionskriterierne: voksne patienter (≥18 år) med uPCR ≥1,0 g/dag og eGFR ≥30 mL/min/1,73 m².

4.2.2.1 Propensity score-vægtning

For at sikre at CKD-transitionerne er repræsentative for den population, der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, er udvalgte patienter i RaDaR justeret til at afspejle patienter fra PROTECT vha. *propensity score*-vægtning. Denne tilgang beror på antagelsen om, at når RaDaR-patienter er matchet til PROTECT på udvalgte baseline-karakteristika, kan deres fremtidige CKD-progression bruges som proxy for PROTECT-populationens naturlige forløb.

Vægtningen blev baseret på aggregerede baselinekarakteristika fra PROTECT: alder (andel over medianen på 46 år), køn (70 % mænd/30 % kvinder), etnicitet (hvid/asiatisk/øvrige), baseline-proteinuri (andel over medianen 1,8 g/d) og CKD-stadie ved baseline (CKD1/2: 37 %, CKD3: 58 %, CKD4: 5 %). Ansøger anfører, at det ikke har været muligt at matche på alle prognostiske faktorer, enten fordi de var tilgængelige på analysetidspunktet (fx MEST scorer) eller fordi de ikke var registreret i RaDaR (fx brug af immunosuppresive præparater før eller på tidspunktet for biopsi).

På baggrund af disse baselinekarakteristika blev der estimeret en logistisk regressionsmodel, som for hver patient i RaDaR-populationen beregnede

sandsynligheden for inklusion i PROTECT relativt til tilhørsforhold i RaDaR. De estimerede sandsynligheder blev herefter omsat til individuelle vægte, proportional med odds for inklusion i PROTECT givet patientens baselinekarakteristika, så den vægtede RaDaR-population i gennemsnit matchede PROTECT-populationen.

En sammenligning af baselinekarakteristika for PROTECT og RaDaR-populationerne viste god overensstemmelse mellem de to populationer efter vægtning. Der henvises til ansøgningen for yderligere detaljer vedr. fremgangsmåden for *propensity score*-vægtningen samt sammenligning af baseline karakteristika før og efter vægtning.

Den vægtede RaDaR-population blev herefter anvendt som datagrundlag for estimering af transitioner mellem CKD-stadier.

4.2.2.2 Estimering af CKD-transitioner

CKD-transitionerne estimeres pba. den vægtede RaDaR-population. Transitionerne er betinget af patienternes uPCR-niveau, men er ens på tværs af behandlingsarmene. Forskelle i effekt i modellen drives således ikke af direkte forskelle i bevægelser mellem CKD-stadier, men af forskelle i fordelingen af patienter på uPCR-niveauer, som afspejler forskelle i sygdomsprogressionens hastighed.

Ansøger har ikke selv estimeret CKD-transitionerne, men har modtaget de endelige transitionssandsynligheder fra ejerne af RaDaR-datasættet[5]. Baseline for hver patient blev defineret som datoen for første måling af uPCR ≥6 måneder efter diagnose, hvor diagnose defineres som den tidligste dato for biopsi eller registrering af primær nyresygdom i RaDaR. Transitionssandsynlighederne blev herefter estimeret på samme måde som uPCR-overgangene, dvs. de blev estimeret som gennemsnitlige 12-ugers transitionssandsynligheder fra baseline til uge 108 (svarende til uge 106 i PROTECT):

$$\bar{p}_{ij} = \frac{1}{K}\sum_{k=1}^{K}\frac{n_{ij}^{(k)}}{N_i^{(k)}}$$

hvor $\boldsymbol{K}$er antallet af 12-ugers intervaller
$\boldsymbol{n_{ij}^{(k)}}$ er antallet af observerede overgange fra stadie $\boldsymbol{i}$ til $\boldsymbol{j}$ i interval k
$\boldsymbol{N_i^{(k)}}$er antallet af patienter i tilstand $\boldsymbol{i}$ ved starten af interval $\boldsymbol{k}$

Estimaterne blev stratificeret efter patienternes gennemsnitlige uPCR-niveau over en toårig periode. Antallet af observationer per 12-ugers interval i RaDaR lå i intervallet ca. 390-360 patienter.

Der henvises til ansøgningen bilag K for de konkrete transitionssandsynligheder.

[5] Analysen af CKD-transitioner pba. RaDaR er udført af David Pitcher, som er forskningsassistent hos Daniel Gale, professor i nefrologi ved University College London og direktør for RaDaR.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder for CKD-transitioner
Medicinrådet vurderer, at de få observerede CKD-progressioner i PROTECT medfører betydelig usikkerhed ved estimering af CKD-transitioner over et livstidsperspektiv. Det er derfor rimeligt at anvende eksterne data til at informere disse transitioner. RaDaR vurderes som udgangspunkt at være en relevant datakilde, idet registret omfatter et omfattende patientgrundlag og giver mulighed for at identificere patienter, der i vid udstrækning ligner patienterne i PROTECT.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers matching mellem RaDaR- og PROTECT-populationerne øger sammenligneligheden mellem populationerne, idet matchingen omfatter centrale baselinekarakteristika som CKD-stadie og uPCR (andel over medianen). Der er imidlertid fortsat risiko for residual confounding, idet prognostiske faktorer som blodtryk, livsstilsfaktorer og vedvarende hæmaturi ikke indgår i matchingen. Fraværet af disse faktorer kan påvirke validiteten og overførbarheden af de estimerede transitionssandsynligheder.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at den matchede RaDaR-population udgør et rimeligt grundlag for at beskrive CKD-progression blandt patienter svarende til PROTECT-populationen, og at de estimerede CKD-transitioner derfor kan anvendes i modellen. På grund af de umatchede prognostiske faktorer er det dog ikke muligt at vurdere, om progressionen systematisk over- eller underestimeres. Hertil kommer, at den manglende adgang til de underliggende analyser pba. RaDaR begrænser transparensen og mulighederne for at validere de estimerede sammenhænge mellem uPCR og CKD-progression.

Medicinrådet bemærker endvidere, at CKD-transitionerne er estimeret på baggrund af britiske registerdata, og at der ikke foreligger direkte validering mod danske registerdata eller danske patientforløb for IgAN. Overførbarheden til dansk klinisk praksis beror derfor på antagelsen om, at sammenhængen mellem uPCR og CKD-progression er generel og sammenlignelig på tværs af landene.

På trods af de beskrevne usikkerheder vurderer Medicinrådet, at den matchede RaDaR-population udgør det bedst tilgængelige grundlag for estimering af CKD-transitioner.

4.2.3 Patientbevægelser inden for CKD5

Som beskrevet i afsnit 2.4 samles alle patienter, som progredierer til CKD5, i dette stadie uanset uPCR-niveau. Ved indtrædelse i CKD5-stadiet fordeles patienterne mellem delstadierne præ-RRT (87,5 %), dialyse (11,9 %) og transplantation (0,6 %). Denne fordeling og de efterfølgende transitionssandsynligheder er hentet fra det oprindelige vurderingsmateriale til NICE's vurdering af dapagliflozin til behandling af CKD (TA775), som ikke længere er offentligt tilgængeligt som følge af en opdateret ansøgning for dapagliflozin. Som beskrevet i afsnit 4.1.2 angiver TA775 DAPA-CKD (*data on file*) og Sugrue et al. [30], som kilder til de anvendte transitionssandsynligheder.

Transitionssynlighederne er tidsmæssigt tilpasset modellens cykluslængde og antages at være ens for behandlingsarmene.

Ansøger har ikke forholdt sig til hverken den interne eller eksterne validitet af transitionerne inden for CKD5-stadiet.

Tabel 13 angiver de anvendte transitionssandsynligheder i CKD5-stadiet samt deres beregning og kilder.

Tabel 13. Transitionssandsynligheder inden for CKD5-stadiet

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
Præ-RRT	Dialyse	11,93 % i begge behandlingsarme Konverteret fra en månedlig transitionssandsynlighed (4,5 %) vha. flg. formel: $P_{12\ uger} = 1 - (1 - P_{1\ mdr})^{\frac{12*7*12}{365,25}}$	Ens for armene	DAPA-CKD, *data on file*
Præ-RRT	Transplantation	0,55 % i begge behandlingsarme Konverteret fra en månedlig transitionssandsynlighed på 0,2 % vha. ovenstående formel	Ens for armene	DAPA-CKD, *data on file*
Præ-RRT	Præ-RRT	87,52 % Residualsandsynlighed	Ens for armene	
Dialyse	Transplantation	1,37 % i begge behandlingsarme Konverteret fra en månedlig transitionssandsynlighed på 0,5 % vha. ovenstående formel	Ens for armene	Sugrue et al. [30]
Dialyse	Præ-RRT	0 %	Ens for armene	Sugrue et al. [30]
Dialyse	Dialyse	98,63 % Residualsandsynlighed	Ens for armene	
Transplantation	Dialyse	1,92 % i begge behandlingsarme Konverteret fra en månedlig transitionssandsynlighed på 0,7 % vha. ovenstående formel	Ens for armene	Sugrue et al. [30]
Transplantation	Præ-RRT	0 %	Ens for armene	Sugrue et al. [30]
Transplantation	Transplantation	98,08 % Residualsandsynlighed	Ens for armene	

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder inden for CKD5-stadiet
Medicinrådet vurderer, at den initiale fordeling af patienter ved indtrædelse i CKD5 afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at begge kilder til transitionssandsynligheder inden for CKD5 er baseret på en lidt ældre patientpopulation end den relevante population i indeværende vurdering. Manglende adgang til de underliggende DAPA-CKD-data begrænser desuden muligheden for at validere transitionssandsynlighederne og vurdere deres overførbarhed. På trods heraf vurderer Medicinrådet, at transitionssandsynlighederne i rimelig grad afspejler dansk klinisk praksis og anvender disse i hovedanalysen. Da der fortsat er usikkerhed forbundet med estimaterne, foretager Medicinrådet tre følsomhedsanalyser. I de to første hhv. øges og reduceres sandsynligheden for overgang fra præ-RRT til dialyse med 5 %-point. I den tredje følsomhedsanalyse øges sandsynligheden for overgang til transplantation med 5 %-point. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i 8.2

Som beskrevet i afsnit 2.4 kan nyretransplanterede patienter opfylde kriterierne for et lavere CKD-stadie end CKD5. Medicinrådet accepterer imidlertid ansøgers antagelse om, at størstedelen af de transplanterede patienter forbliver i transplantationstilstanden efter transplantation. Dette skyldes, at nyretransplanterede patienter forventes at have en lavere livskvalitet og højere sygdomsrelaterede omkostninger end patienter uden transplantation. Medicinrådet vurderer derfor, at de anvendte niveauer for livskvalitet og omkostninger i transplantationstilstanden er mere retvisende end en modellering, hvor patienterne efter transplantation overgår til de eksisterende CKD-stadier i modellen.

4.2.4 Overdødelighed

HR for død i stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 (uagtet uPCR-niveau) samt præ-RRT er hentet fra Jarrick et al. [32]. HR for død i dialyse-stadiet er beregnet som et vægtet gennemsnit af HR for peritonealdialyse (HR 1,7) og hæmodialyse (HR 2,6) rapporteret af Neovius et al. (2014) [33]. Ansøgers vægtning er foretaget på baggrund af en antaget fordeling på 12,6 % for peritonealdialyse og 87,4 % for hæmodialyse baseret på data fra *UK Kidney Association* [29].

HR for død efter transplantation er ligeledes baseret på Neovius et al. (2014) [33], som rapporterer en HR på 0,5 for transplanterede patienter relativt til en referencepopulation bestående af patienter med CKD4 og CKD5. Ansøger har justeret denne HR i forhold til de angivne HR for CKD4 og præ-RRT under antagelse af, at referencepopulationen var ligeligt fordelt mellem CKD4 og CKD5.

Ansøgers anvendte HR er præsenteret i Tabel 14. Ansøgers anvendte HR for død relativt til baggrundsbefolkningen Tabel 14 og anvendes direkte til at justere baggrundsdødeligheden i de respektive stadier.

Tabel 14. Ansøgers anvendte HR for død relativt til baggrundsbefolkningen

Stadie	HR for død	Kilde
CKD1/2	1,00	Jarrick et al. (2019) [32]
CKD3	1,00	Jarrick et al. (2019) [32]
CKD4	1,00	Jarrick et al. (2019) [32]
Præ-RRT	3,14	Jarrick et al. (2019) [32]
Dialyse	2,42	Beregnet som et vægtet gennemsnit af HR for peritonealdialyse og hæmodialyse pba. Neovius et al. (2014) [33] og *UK Kidney Association*
Transplantation	0,77	Baseret på Neovius et al. (2014) [33] og justeret ift. HR for CKD4 og præ-RRT

Medicinrådets vurdering af overdødelighed i CKD-stadier

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendte HR for død ikke i tilstrækkelig grad afspejler den overdødelighed, der er forbundet med at befinde sig i de respektive helbredsstadier. Medicinrådet anvender derfor i stedet stadiespecifikke HR-estimater baseret på Quist et al. [36], som ligeledes blev brugt i en nylig vurdering af pegcetacoplan til C3G og IC-MPGN, hvor modellen var opbygget omkring sammenlignelige helbredsstadier [37].

Quist et al. [36] baserer bl.a. sine mortalitetsestimater på Darlington et al. [37], som er et systematisk litteraturreview af sammenhængen mellem CKD-sværhedsgrad, albuminuri og risikoen for kardiovaskulær morbiditet, kardiovaskulær dødelighed og dødelighed af enhver årsag.

Reviewet omfatter 29 studier og viser, at risikoen for både kardiovaskulær og total mortalitet stiger i takt med sygdomsprogression og graden af albuminuri. Medicinrådet bemærker, at reviewet sammenfatter resultater fra forskellige populationer med forskellige sygdomsprofiler, som ikke nødvendigvis er sammenlignelige med den danske IgAN-population, men vurderes fortsat at være det bedst tilgængelige datagrundlag.

Medicinrådet anvendte HR for død fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Medicinrådets anvendte HR for død relativt til baggrundsbefolkningen

Stadie	**HR for død**	**Kilde**
CKD1/2	1,14	Quist et al. [36]
CKD3	1,33	Quist et al. [36]
CKD4	6,42	Quist et al. [36]

Stadie	HR for død	Kilde
Præ-RRT	9,49	Quist et al. [36]
Dialyse	10,04	Quist et al. [36]
Transplantation	2,5	Quist et al. [36]

Medicinrådet bemærker, at dødeligheden umiddelbart omkring og efter transplantation kan være lavere end i de øvrige helbredsstadier (som antaget i ansøgers analyse) som følge af tæt klinisk opfølgning i denne periode. En eventuel reduktion i dødeligheden forventes dog at være kortvarig taget patienternes prognose i betragtning. Da størstedelen af patienterne forbliver i transplantationsstadiet i modellen, vurderer Medicinrådet, at det er mere retvisende at antage en stadiespecifik overdødelighed forbundet med transplantation.

4.2.5 Behandlingsophør

Ansøger inkluderer fire typer behandlingsophør i modellen:

1. En løbende, fast seponeringsrate i sparsentan-armen,
2. En responsbaseret stopregel ved uge 36 i sparsentan-armen
3. Behandlingsophør ved progression til præ-RRT for alle sparsentan-patienter og en andel af losartan-patienterne
4. Fuldt behandlingsophør ved overgang til dialyse eller transplantation for patienter i begge behandlingsarme.

I de følgende afsnit uddybes antagelserne vedr. de forskellige typer behandlingsophør.

4.2.5.1 Fast seponeringsrate

Baseret på data fra PROTECT, hvor 28 af 202 patienter i sparsentan-armen ophørte behandling i løbet af 106 uger, har ansøger beregnet en seponeringsrate på 1,68 % per modelcyklus svarende til en årlig rate på ca. 7 %. Beregningen ser ud som følger:

$$1 - (1 - \frac{antal\ seponerede}{antal\ patienter\ i\ sparsentan - armen})^{\frac{cykluslængde\ i\ uger}{studieperiode}}$$

Disse 1,68 % modelleres som en fast seponeringsrate per cyklus over hele modellens tidshorisont for sparsentan-armen.

Der modelleres ikke løbende behandlingsophør for patienterne i losartan-armen.

4.2.5.2 Stopregel

Ud over en fast seponeringsrate i hver modelcyklus antages yderligere behandlingsophør af patienter uden behandlingsrespons i sparsentan-armen. I PROTECT blev respons vurderet ved uge 36, defineret som både uPCR < 0,88 g/g og > 30 % reduktion i uPCR fra

baseline. I PROTECT fortsatte patienter uden behandlingsrespons behandling med sparsentan. I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger derimod, at ikke-respondenter ophører behandling med sparsentan ved uge 36 og overgår til sygdoms- og behandlingsforløbet i losartan-armen, dvs. følger de tilhørende transitionssandsynligheder, HRQoL og omkostninger for losartan-armen.

Sandsynligheden for behandlingsophør er estimeret på baggrund af andelen af ikke-respondenter inden for hver uPCR-kategori ved uge 36 i PROTECT. Blandt patienter med uPCR ≥ 0,88 g/g - < 1,76 g/g blev 29 af 46 patienter klassificeret som ikke-respondenter svarende til 63,0 %, mens 27 af 29 patienter med uPCR ≥ 1,76 g/g var ikke-respondenter svarende til 93,1 %. Disse andele anvendes som uPCR-specifikke sandsynligheder for behandlingsophør ved uge 36.

Patienter, som kategoriseres som respondenter og fortsætter på behandling med sparsentan følger en ny gennemsnitlig transitionsmatrice, som beskrevet i afsnit 4.2.1.

4.2.5.3 Behandlingsophør i CKD5

Ansøger antager, at alle patienter i sparsentan-armen, der progredierer til CKD5 ophører behandling. For losartan-armen antages det, at 70 % fortsætter behandling i præ-RRT, mens ingen behandles i dialyse- eller transplantationsstadiet.

Patienter, der ophører behandling med losartan, antages fortsat at pådrage sig omkostninger til sygdomshåndtering (se afsnit 6.2.2), men ikke lægemiddelomkostninger.

Medicinrådets vurdering af behandlingsophør
Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at anvende en fast seponeringsrate baseret på data fra PROTECT for de 106 ugers behandling, men bemærker, at det er usikkert, hvor mange patienter, der reelt vil ophøre behandling i dansk klinisk praksis. Derfor foretager Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor seponeringsraten hhv. øges og reduceres med 3 %-point svarende til 4 % og 10 % om året. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i 8.2.

Medicinrådet vurderer, at det er plausibelt, at der i dansk klinisk praksis vil blive anvendt kriterier for behandlingsophør blandt patienter i behandling med sparsentan, hvis sparsentan anbefales. Medicinrådet vurderer samtidig, at ændringen i uPCR fra baseline er vigtigere for vurderingen af behandlingsrespons end det absolutte uPCR-niveau. Med udgangspunkt i den gennemsnitlige uPCR ved behandlingsstart i PROTECT på ca. 1,2 g/g svarer stopreglens grænseværdi på 0,88 g/g til en relativ reduktion i proteinuri på ca. 27 %. Dette vurderes at være i samme størrelsesorden som den reduktion i proteinuri, der i dansk klinisk praksis vil blive opfattet som et relevant behandlingsrespons. På denne baggrund accepterer Medicinrådet ansøgers stopregel i modellen. Medicinrådet foretager dog en følsomhedsanalyse, hvor stopreglen implementeres ved uge 24, da dette forekommer mere relevant ift. dansk klinisk praksis. Det bemærkes dog, at denne følsomhedsanalyse introducerer usikkerhed om, hvor mange patienter, der vil ophøre behandling, og at den reelle andel formentlig vil være en smule lavere. En lavere andel af patienter, der ophører behandling, vil medføre længere behandlingsvarighed med sparsentan og dermed både højere omkostninger og flere QALYs.

Det bemærkes desuden, at stopreglen ikke blev anvendt i PROTECT, hvilket betyder, at der ikke findes oplysninger om sygdomsforløbet blandt patienter, som ville ophøre behandling efter disse kriterier. Samtidig foreligger der ikke data for HRQoL efter behandlingsophør (se afsnit 5). Der er således usikkerhed om, hvorvidt de modellerede forløb for ikke-respondenter afspejler den faktiske sygdomsudvikling og HRQoL blandt disse patienter.

Medicinrådet antager, ligesom ansøger, at patienter behandlet med sparsentan ophører behandlingen ved progression til CKD5 og herefter overgår til behandling med losartan. Medicinrådet nedjusterer andelen af patienter i losartan-armen, der fortsætter behandling i CKD5-stadiet, til 50 % mod ansøgers antagne 70 %, og anvender dette estimat på tværs af hele CKD5-stadiet og ikke kun i præ-RRT. Det skyldes, at den kliniske praksis varierer på tværs af landet, og at der er usikkerhed om den faktiske andel af patienter, der hhv. behandles og ikke behandles i præ-RRT, sideløbende med dialysebehandling og efter transplantation. Behandling med losartan eller anden RASi i forbindelse med dialyse og efter transplantation anvendes primært med henblik på blodtrykskontrol samt forebyggelse af relaps. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor andelen arbitrært ændres til hhv. 25 % og 75 %.

Medicinrådet bemærker, at 24 % i irbesartan-armen ophørte behandling i løbet af PROTECT (se afsnit 3.4). Det vurderes imidlertid rimeligt at undlade modellering af kontinuerligt behandlingsophør i losartan-armen, da seponering af RASi-behandling kun undtagelsesvist forekommer i dansk klinisk praksis.

4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøgers modellerede gennemsnit for patienternes ophold i de forskellige helbredsstadier fremgår af Tabel 16 og Markov traces for sparsentan og losartan er illustreret i Figur 7 og Figur 8. Ansøger har ikke argumenteret for den kliniske plausibilitet af patienternes tid i de enkelte stadier.

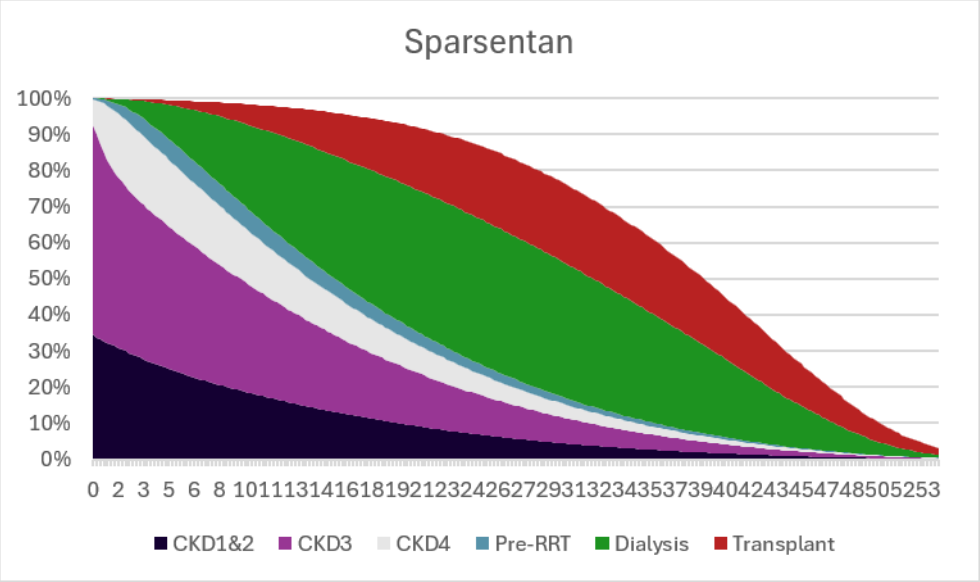
Ansøgers antagelser resulterer overordnet i, at:

- Patienter behandlet med sparsentan har en levetidsgevinst på ca. 4 måneder, som skyldes, at sparsentan forsinker progression til CKD5 og derved udskyder tiden til dialyse og/eller transplantation
- Sparsentan forsinker tid til dialyse med ca. 4 år (samlet tid i CKD1/2 til præ-RRT er 18 og 14 år for hhv. sparsentan- og losartan-armen)
- Effekten af sparsentan manifesterer sig tydeligst i forlænget tid i stadierne CKD3 og uPCR < 0,44 g/g samt markant kortere tid i dialyse (-2,3 år)

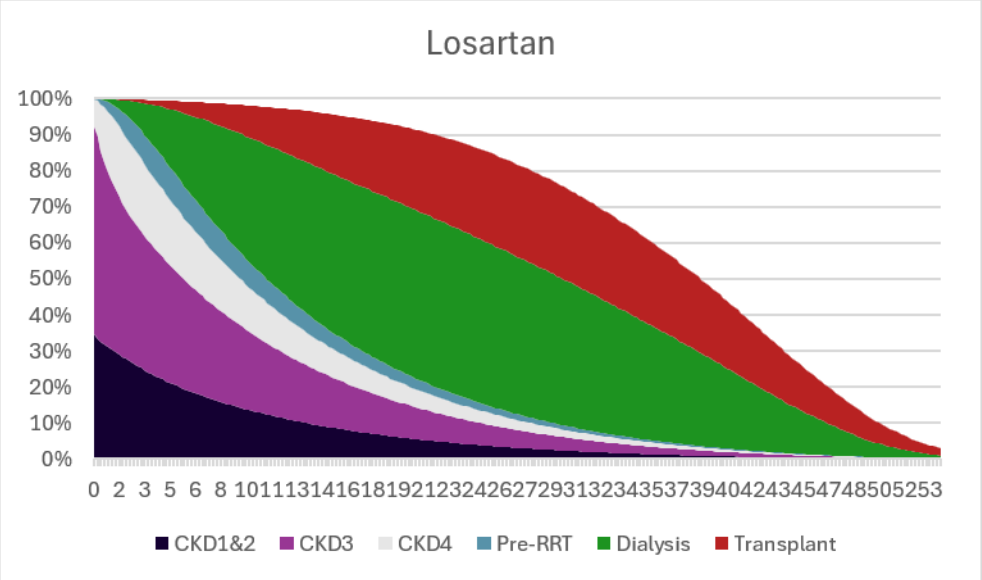
Tabel 16. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Sparsentan	Losartan	Forskel
Totale leveår	37,6	37,2	0,3
Leveår i CKD1/2	5,0	3,7	1,3
Leveår i CDK3	8,0	5,9	2,2
Leveår i CKD4	3,7	3,0	0,7
Leveår i præ-RRT	1,4	1,5	-0,1
Leveår i dialyse	12,7	15,0	-2,3
Leveår i transplantation	6,7	8,1	-1,4
Leveår i uPCR < 0,44 g/g	4,0	1,6	2,4
Leveår i uPCR 0,44-0,88 g/g	4,4	2,8	1,6
Leveår i uPCR 0,88-1,76 g/g	5,0	4,1	0,9
Leveår i uPCR ≥ 1,76 g/g	3,4	4,1	-0,6
Behandlingsvarighed for sparsentan	7,3	-	-
Behandlingsvarighed for losartan	-	21,7	-

Note: Ansøgers beregning tæller én cyklus for meget. Dette er korrigeret tabellens estimater.



Figur 7. Markov traces for sparsentan-armen baseret på ansøgers analyse



Figur 8. Markov traces for losartan-armen baseret på ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet vurderer, at de overordnede patientbevægelser i ansøgers analyse fremstår plausible. Særligt vurderes den markante forskel mellem behandlingsarmene i CKD3 at være plausibel, da sparsentan forsinker sygdomsprogressionen og dermed fastholder flere patienter i dette stadie. Den længere tid i CKD3 afspejles tilsvarende i en længere tid med uPCR < 0,44 g/g, hvilket understøtter, at sparsentan fastholder patienterne på et uPCR-niveau forbundet med lavere risiko for CKD-progression. Tilsvarende vurderes den reducerede tid i dialyse- og transplantationsstadiet med sparsentan at være en plausibel konsekvens af den forsinkede progression. Det bemærkes, at de modellerede leveår i de enkelte stadier afspejler den gennemsnitlige

tid, som den samlede patientpopulation i hhv. sparsentan- og losartanarmen tilbringer i stadierne. F.eks. udgør leveår i transplantation derfor ikke den forventede overlevelse efter transplantation blandt transplanterede patienter, men den gennemsnitlige tid i transplantation på tværs af alle patienter i den pågældende behandlingsarm.

Medicinrådet vurderer imidlertid, at levetidsgevinsten på ca. 4 måneder fremstår relativt begrænset set i forhold til forskellene i sygdomsprogression mellem behandlingsarmene. Dette indikerer, at de anvendte HR for dødelighed i ansøgers analyse sandsynligvis undervurderer dødeligheden i de fremskredne sygdomsstadier.

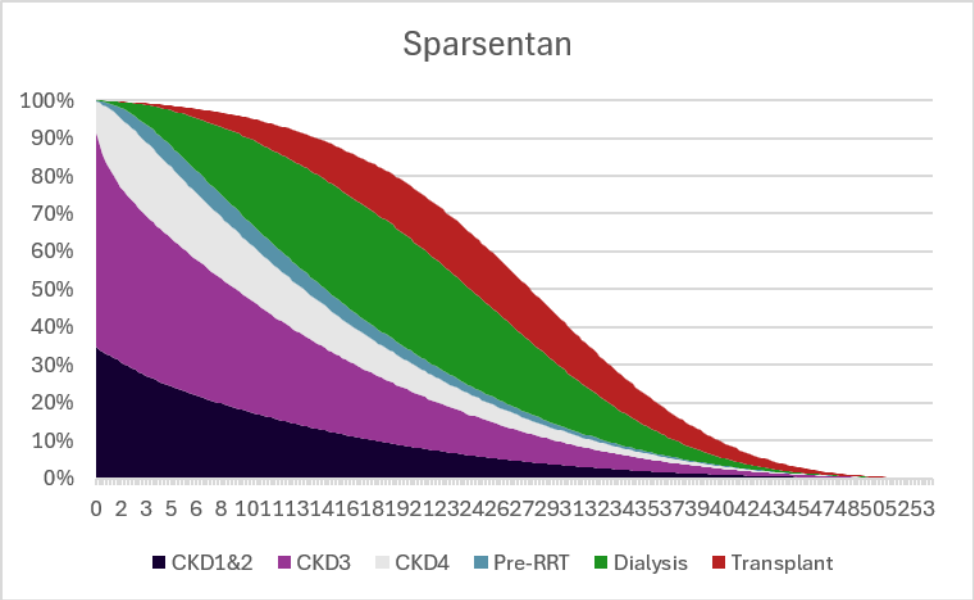
Ved Medicinrådets ændring af de stadiespecifikke HR for død reduceres den forventede overlevelse i begge behandlingsarme, mens de overordnede forskelle i patientbevægelser mellem behandlingsarmene på tværs af stadierne fastholdes, se Tabel 17. Da patienterne i losartan-armen tilbringer mere tid i de fremskredne sygdomsstadier, øges overlevelsesgevinsten fra 0,3 til 0,9 leveår. Medicinrådet vurderer derfor, at resultaterne baseret på de reviderede stadiespecifikke HR for død giver et mere retvisende billede af sammenhængen mellem sygdomsprogression og overlevelse.

Medicinrådets antagelser resulterer desuden i, at sparsentan forhindrer ca. 10 transplantationer per 100 patienter sammenlignet med losartan (44 transplantationer per 100 patienter mod 54 transplantationer per 100 patienter). Estimatet er inklusiv re-transplantationer, da disse ikke kan opgøres særskilt pga. modellens struktur. Sparsentan forsinker desuden tid til dialyse med ca. 4 år (samlet tid i CKD1/2 til præ-RRT er 17 og 13 år for hhv. sparsentan- og losartan-armen).

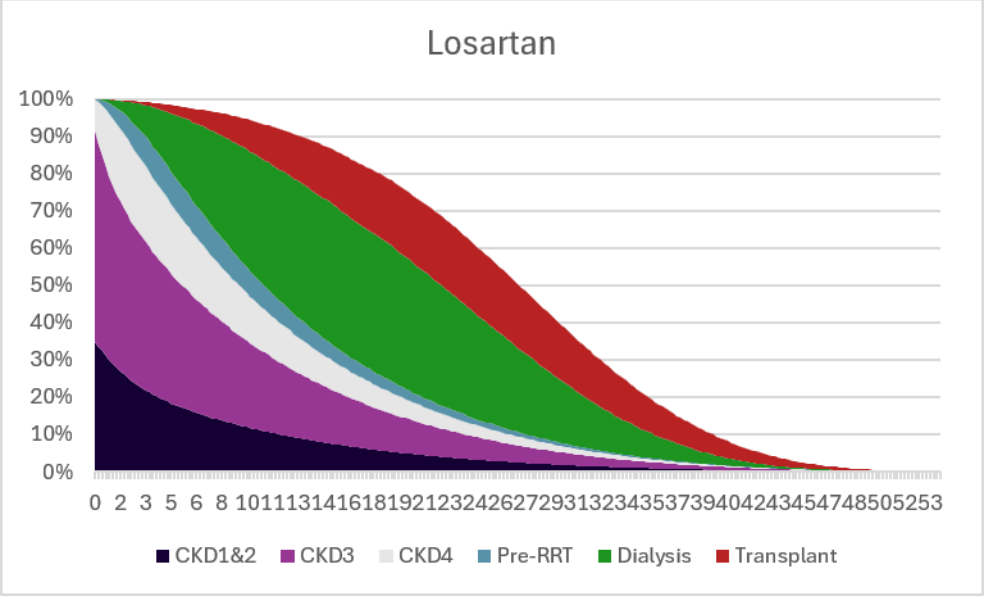
Endvidere påvirkes den estimerede behandlingsvarighed for losartan, da Medicinrådet antager, at 50 % af patienterne fortsat modtager behandling i CKD5, hvilket reducerer den gennemsnitlige behandlingsvarighed sammenlignet med ansøgers analyse (21,7 år mod 19,4 år).

Tabel 17. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Sparsentan	Losartan	Forskel
Totale leveår	27,7	26,8	0,9
Leveår i CKD1/2	4,6	3,2	1,4
Leveår i CDK3	7,7	5,9	1,7
Leveår i CKD4	3,5	2,9	0,6
Leveår i præ-RRT	1,2	1,3	-0,1
Leveår i dialyse	7,1	8,7	-1,7
Leveår i transplantation	3,7	4,6	-1,0
Leveår i uPCR < 0,44 g/g	3,8	1,5	2,2
Leveår i uPCR 0,44-0,88 g/g	4,1	2,7	1,5
Leveår i uPCR 0,88-1,76 g/g	4,7	3,9	0,7
Leveår i uPCR ≥ 1,76 g/g	3,2	3,9	-0,7
Behandlingsvarighed for sparsentan	7,1	-	
Behandlingsvarighed for losartan	-	19,4	



Figur 9. Markov traces for sparsentan-armen baseret på Medicinrådets analyse



Figur 10. Markov traces for losartan-armen baseret på Medicinrådets analyse

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Af Tabel 18 ses en oversigt over de anvendte instrumenter for HRQoL.

Ansøger har afrapporteret HRQoL for tre instrumenter fra PROTECT: De generiske instrumenter EQ-5D-5L og EQ-VAS samt det sygdomsspecifikke *Kidney Disease Quality of Life Short Form-36* (KDQoL-36).

Ansøger har desuden gennem en systematisk litteratursøgning identificeret eksterne kilder til at informere nytteværdier og nyttefald i den sundhedsøkonomiske model. De eksterne kilder har anvendt instrumenterne EQ-5D-3L og EQ-5D-5L, se afsnit 5.2.

Tabel 18. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Median opfølgningstid ikke opgjort. Data-cut 7. september 2023	Effekt og nytteværdier for stadierne CKD1-2, CKD3, CKD4 og præ-RRT	PROTECT	Afsnit 5.1.2
EQ-VAS	Median opfølgningstid ikke opgjort. Data-cut 7. september 2023	Deskriptiv beskrivelse af HRQoL	PROTECT	Afsnit 5.1.2
KDQoL-36	Median opfølgningstid ikke opgjort. Data-cut 7. september 2023	Deskriptiv beskrivelse af HRQoL	PROTECT	Afsnit 5.1.3
EQ-5D-3L	Ikke rapporteret	Nytteværdier for stadierne dialyse og transplantation	Lee et al. (2005) [38] Mapped fra EQ-5D-3L UK vægtet til EQ-5D-5L DK vægtet ved brug af Torkilseng et al. [39]	Afsnit 5.1.4
EQ-5D-3L	Ikke rapporteret	Nytteværdier for uønskede hændelser: hyperkaliæmi, svimmelhed, hovedpine og hypertension	Hvidberg et al. (2023) [40]	Afsnit 5.1.1

5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har anvendt to eksterne kilder til estimering af nytteværdier for helbredsstadier, som ikke er tilstrækkeligt repræsenteret i PROTECT, samt for nyttefald som følge af uønskede hændelser. Følgende eksterne kilder er anvendt:

Lee et al. (2005) [38] anvendes til at informere nytteværdierne i dialyse- og transplantationsstadiet. Studiet er identificeret i det systematiske review af Cooper et al. (2020) [41], som sammenfatter nytteværdier fra flere studier og vurderer deres risiko for bias og egnethed til brug i sundhedsøkonomiske analyser. Ansøger anfører, at Cooper et al. (2020) [41] er anvendt som kilde til nytteværdier i flere NICE-vurderinger af både IgAN- og CKD-populationer, og at Lee et al. (2005) [38] blandt de inkluderede studier vurderes at være den mest egnede kilde til estimering af nytteværdier i dialyse- og transplantationsstadiet. Ansøger har identificeret kilden i en systematisk litteratursøgning.

Hvidberg et al. (2023) [40] anvendte data fra nationale registre og sundhedsundersøgelser til at estimere HRQoL for en 199 kroniske tilstande i en dansk population (N=55.616) vha. EQ-5D-3L. Hvidberg et al. (2023) [40] anvendes til at informere nyttefald som følge af uønskede hændelser, herunder hyperkaliæmi, svimmelhed, hovedpine og hypertension. Hvidberg et al. (2023) [40] er håndsøgt af ansøger.

5.1.2 EQ-5D-5L og EQ-VAS

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et generisk standardiseret og valideret instrument udviklet til at måle patienters overordnede helbredstilstand og anvendes bredt i kliniske og sundhedsøkonomiske analyser. Instrumentet består af fem dimensioner (mobilitet, egenomsorg, daglige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression) med fem svarkategorier per dimension. Se yderligere beskrivelse i bilag (afsnit 14.7).

EQ-VAS indsamles typisk samtidig med EQ-5D-5L. EQ-VAS er en visuel skala, der måler patienternes helbredsstatus på en skala fra 0-100.

Ansøger har vægtet EQ-5D-5L-indekset med den generelle amerikanske befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet. Ansøger er blevet bedt om at indsende resultater med danske vægte, men dette har de ikke imødekommet.

Ansøger har ikke forholdt sig til forventede ændringer i helbredsrelateret livskvalitet.

5.1.2.2 Dataindsamling

Data er indsamlet for FAS-populationen, og populationen svarer dermed til den population, der anvendes for øvrige kliniske effektmål.

EQ-5D-5L-besvarelser blev indsamlet ved baseline samt i uge 24, 48, 70, 94 og 110 i den dobbeltblindede periode. Analysen af besvarelserne efter baseline omfattede kun målinger foretaget, mens patienterne var i behandling, defineret som målinger efter første dosis studiemedicin og senest 3 dage efter sidste dosis af den randomiserede behandling.

Målingen bygger på data cut-off 7. september 2023.

I Tabel 19 og Tabel 20 præsenteres et overblik over besvarelsesandelene i hhv. sparsentan- og irbesartan-armen for EQ-5D-5L. Besvarelsesraten var gennemgående højere i sparsentan-armen end i irbesartan-armen ved alle måletidspunkter. Forskellen var mest udtalt ved uge 48 og uge 110, hvor hhv. 86,3 % og 76,2 % af patienter "at risk" i sparsentan-armen besvarede spørgeskemaet sammenlignet med 69,8 % og 62,2 % i irbesartan-armen. Tilsvarende var andelen af besvarelser blandt alle randomiserede patienter gennemgående højere i sparsentan-armen sammenlignet med irbesartn-armen. Ansøger har ikke indsendt et tilsvarende overblik for EQ-VAS.

Ansøger har ikke indsendt data, der kan belyse, om patienterne, der besvarer og ikke besvarer på udvalgte tidspunkter, har forskellige karakteristika, og derfor kan det ikke afvises, at resultaterne kan være biased, men det er ikke muligt at beskrive i hvilken retning.

Tabel 19. Overblik over besvarelser i sparsentan-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	202	191	94,6 %	94,5 %
Uge 24	191	162	84,8 %	80,2 %
Uge 48	190	164	86,3 %	81,2 %
Uge 70	190	161	84,7 %	79,7 %
Uge 94	189	149	78,8 %	73,8 %
Uge 110	189	144	76,2 %	71,3 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 20. Overblik over besvarelser i irbesartan-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	202	184	91,1 %	91,9 %
Uge 24	184	141	76,6 %	69,8 %
Uge 48	182	127	69,8 %	62,9 %
Uge 70	180	132	73,3 %	65,3 %
Uge 94	173	131	75,7 %	64,6 %
Uge 110	172	107	62,2 %	53,0 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier i hhv. sparsentan- og losartan-armen er præsenteret i Tabel 21 og Tabel 22.

Tabel 21. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier i sparsentan-armen

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
CKD1-2	344	Ikke rapporteret
CKD3	497	Ikke rapporteret
CKD4	113	Ikke rapporteret
CKD5 (præ-RRT)	9	Ikke rapporteret

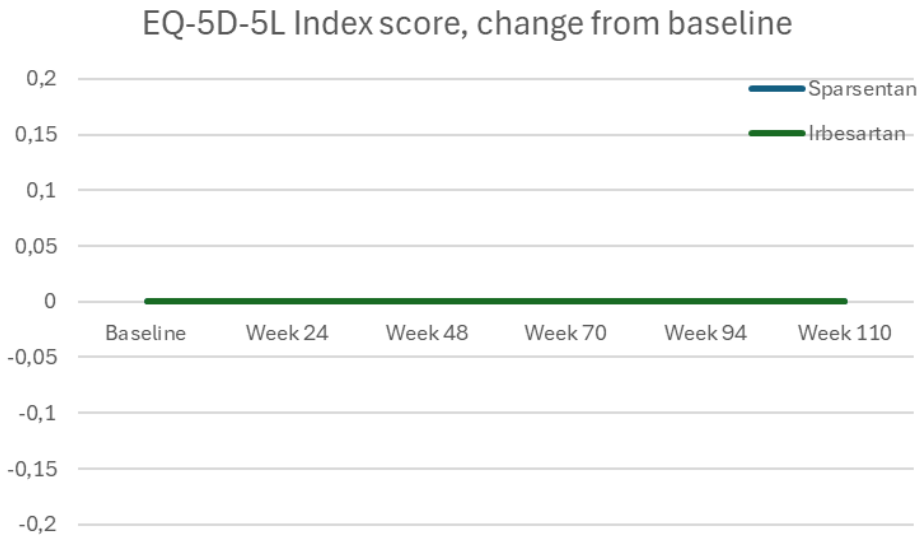
Tabel 22. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier i irbesartan-armen

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
CKD1-2	283	Ikke rapporteret
CKD3	422	Ikke rapporteret
CKD4	93	Ikke rapporteret
CKD5 (præ-RRT)	3	Ikke rapporteret

5.1.2.3 Resultater for EQ-5D-5L

Resultaterne for EQ-5D-5L er opgjort som indeksscorer ved baseline samt ved uge 24, uge 48, uge 70, uge 94 og uge 110 med amerikanske præferencevægte. Ansøger er blevet bedt om at rapportere udviklingen i indeksscorer med danske vægte, men har ikke imødekommet dette. I beregningen af nytteværdier er der imidlertid anvendt danske præferencevægte, se afsnit 5.2.

Figur 11 og Tabel 23 viser, at de identiske gennemsnitlige indeksscorer var sammenlignelige mellem behandlingsarmene ved alle måletidspunkter. Den gennemsnitlige score var 0,9 ved baseline i begge grupper, og der blev ikke observeret statistisk signifikante forskelle mellem sparsentan og irbesartan gennem opfølgningsperioden.



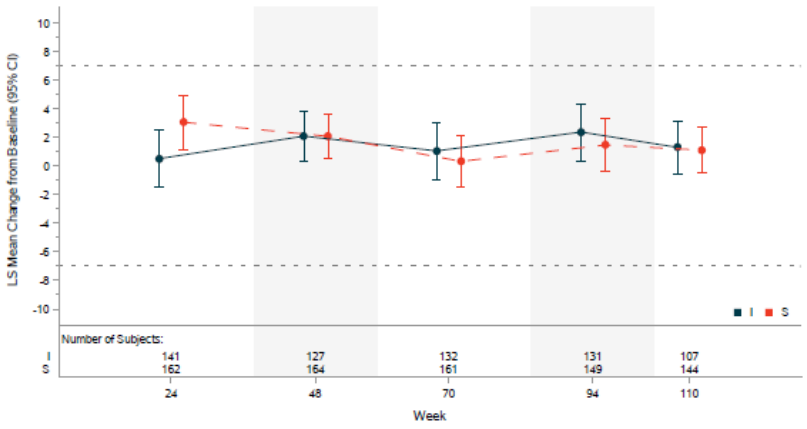
Figur 11. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L index score ved forskellige måletidspunkter

Tabel 23. Resultater for EQ-5D-5L

Tidspunkt	Sparsentan	Irbesartan	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,9 (0,11)	0,9 (0,11)	NA
Uge 24	0,9 (0,08)	0,9 (0,09)	0,0 (-0,01;0,02)
Uge 48	0,9 (0,09)	0,9 (0,09)	-0,0 (−0,03;0,01)
Uge 70	0,9 (0,09)	0,9 (0,11)	0,0 (−0,02;0,03)
Uge 94	0,9 (0,09)	0,9 (0,11)	0,0 (−0,02;0,03)
Uge 110	0,9 (0,12)	0,9 (0,11)	0,0 (−0,02;0,03)

5.1.2.4 Resultater for EQ-VAS

Figur 12 og Tabel 24 viser ligeledes, at EQ-VAS-scorerne var stabile over tid og sammenlignelige mellem behandlingsarmene. Der sås mindre udsving over tid, men uden et konsistent mønster til fordel for hverken sparsentan eller irbesartan. De observerede forskelle mellem behandlingerne var små og ikke statistisk signifikante.



Figur 12. Least square gennemsnitlig ændring i EQ-VAS efter behandling og måletidspunkt

Tabel 24. Resultater for EQ-VAS

Tidspunkt	Sparsentan	Irbesartan	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	80,5 (1,03)	80,4 (1,05)	NA

Tidspunkt	Sparsentan	Irbesartan	Forskel
Uge 24	81,0 (1,39)	84,4 (0,82)	2,5 (-0,22;5,31)
Uge 48	83,1 (0,86)	82,7 (1,12)	-0,0 (-2,35;2,32)
Uge 70	81,7 (0,93)	81,6 (1,35)	-0,7 (-3,43;1,97)
Uge 94	82,7 (1,03)	82,9 (1,17)	-0,9 (-3,64;1,82)
Uge 110	82,5 (0,96)	82,0 (1,16)	-0,02 (-2,64;2,27)

5.1.3 KDQoL-36

5.1.3.1 Instrument og studiedesign

KDQoL-36 er et sygdomsspecifikt instrument til patienter med nyresygdom, der kombinerer den generiske *Short Form* (SF)-12 spørgeskema med tre nyrespecifikke delskalaer. SF-12 er baseret på otte helbredsdomæner, der kan sammenfattes i en fysisk (PCS) og en mental (MCS) komponentscore. PCS og MCS er normbaserede scorer, som er standardiseret i forhold til en amerikansk befolkning. De tre nyrespecifikke delskalaer inkluderer sygdomsbyrde, symptomer/problemer relateret til nyresygdom og sygdommens indvirkning på dagligdagen. De nyrespecifikke scorer varierer fra 0 til 100, hvor højere scorer afspejler bedre livskvalitet. Ansøger angiver, at en ændring på 3-5 point generelt kan indikere en klinisk meningsfuld forskel delskalaerne i KDQOL-36. Der er dog ikke tale en valideret tærskel for klinisk relevans for patienter med IgAN. For yderligere detaljer henvises til Appendix F i ansøgningen.

I PROTECT blev KDQoL-36 anvendt sammen med EQ-5D-5L til at vurdere effekten af sparsentan sammenlignet med irbesartan på patienternes HRQoL.

5.1.3.2 Dataindsamling

Dataindsamlingen blev gennemført samtidig med EQ-5D-5L og EQ-VAS ved baseline samt uge 24, uge 48, uge 70, uge 94 og uge 110. Der indgik alene målinger fra patienter i behandling, defineret som målinger foretaget efter første dosis studiemedicin og senest tre dage efter sidste dosis af randomiseret behandling.

I Tabel 25 og Tabel 26 præsenteres et overblik over besvarelsesandelene i hhv. sparsentan- og irbesartan-armen for KDQoL-36. Besvarelsesraten var gennemgående højere i sparsentan-armen end i irbesartan-armen ved alle måletidspunkter. Forskellen var mest udtalt ved uge 48 og uge 110, hvor hhv. 86 % og 75,4 % af patienter ”at risk” i sparsentan-armen besvarede spørgeskemaet sammenlignet med 67,4 % og 62,6 % i irbesartan-armen. Tilsvarende var andelen af besvarelser blandt alle randomiserede patienter gennemgående højere i sparsentan-armen sammenlignet med irbesartan-armen.

Tabel 25. Overblik over KDQoL-36-besvarelser i sparsentan-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	202	188	93,1 %	93,1 %
Uge 24	187	157	84,0 %	77,7 %
Uge 48	187	161	86,1 %	79,7 %
Uge 70	187	158	84,5 %	78,2 %
Uge 94	187	148	79,1 %	73,3 %
Uge 110	187	141	75,4 %	69,8 %

Tabel 26. Overblik over KDQoL-36-besvarelser i irbesartan-armen

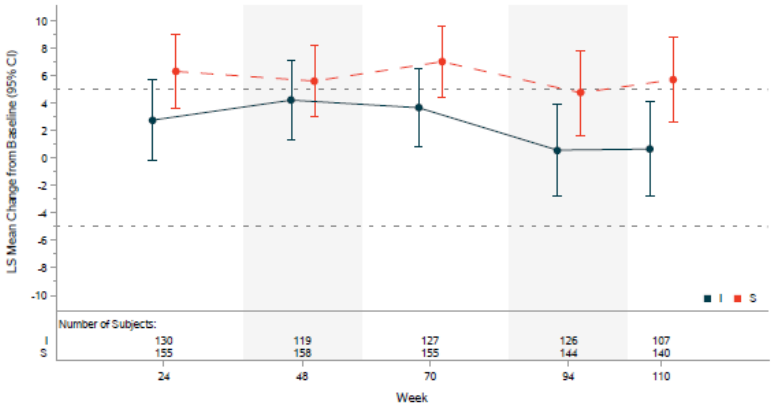
Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	202	183	90,6 %	90,6 %
Uge 24	183	136	74,3 %	67,3 %
Uge 48	181	122	67,4 %	60,4 %
Uge 70	179	131	73,2 %	64,9 %
Uge 94	172	130	75,6 %	64,4 %
Uge 110	171	107	62,6 %	53,0 %

5.1.3.3 Resultater

Resultaterne for KDQoL-36 præsenteres for otte helbredsdomæner fra SF-12, som ligeledes er sammenfattet i den fysiske (PCS) og den mentale (MCS) komponentscore, tre nyrespecifikke delskalaer samt en samlet score for de nyrespecifikke skalaer (*Kidney Disease Summary Score, KSS*).

I Tabel 27 præsenteres ændring fra baseline frem til uge 110 for KDQoL-36. Her ses statistisk signifikante forskelle for i score for "Vitalitet" fra SF-12[6] og "Byrden ved nyresygdom". Forskellen i score mellem armene er 2,8 (95 % CI: 0,58; 4,95) for "Vitalitet" og 5,1 (95 % CI: 0,45; 9,67) for "Byrden ved nyresygdom". Forskellen i scorerne mellem sparsentan og irbesartan er generelt små og dermed sammenlignelige mellem behandlingsarmene ved uge 110.

Figur 13 viser de gennemsnitlige scorer for "Byrden ved nyresygdom" ved alle måletidspunkter. Kurven for sparsentan ligger konsistent over kurven for irbesartan, men forskellene er små og der er betydeligt overlap mellem konfidensintervallerne for de to arme. Som nævnt ovenstående bliver der observeret en statistisk signifikant forskel ved uge 110.



Figur 13. Least square gennemsnitlig ændring i "Byrden af nyresygdom" i KDQoL-36 efter behandling og måletidspunkt

Tabel 27. Resultater for KDQoL-36: ændring fra baseline ved uge 110

Domæne	Tidspunkt	Sparsentan	Irbesartan	Forskel (95 % CI)
Fysisk funktionsevne	Uge 110	−1,5 (−2,67; −0,36)	−1,9 (−3,26; −0,64)	0,4 (−1,32; 2,18)
Fysisk rollefunktion	Uge 110	−1,5 (−2,63; −0,40)	−0,8 (−2,04; 0,45)	−0,7 (−2,39; 0,95)
Kropslige smerter	Uge 110	−0,5 (−1,55; 0,64)	−0,7 (−1,94; 0,55)	0,2 (−1,42; 1,90)

[6] I SF-12 er helbredsdomænet vitalitet målt ved et enkelt item

Domæne	Tidspunkt	Sparsentan	Irbesartan	Forskel (95 % CI)
Generelt helbred	Uge 110	1,1 (−0,25; 2,40)	0,7 (−0,79; 2,18)	0,4 (−1,61; 2,37)
Vitalitet	Uge 110	0,7 (−0,71; 2,19)	−2,0 (−3,66; −0,39)	2,8 (0,58; 4,95)*
Social funktionsevne	Uge 110	−1,8 (−3,08; −0,45)	−2,6 (−4,05; −1,08)	0,8 (−1,18; 2,79)
Emotionel rollefunktion	Uge 110	−2,0 (−3,29; −0,80)	−1,6 (−3,03; −0,21)	−0,4 (−2,31; 1,45)
Mentalt helbred	Uge 110	−0,2 (−1,54; 1,14)	−1,5 (−3,05; −0,02)	1,3 (−0,69; 3,36)
Physical Component Summary (PCS)	Uge 110	−0,5 (−1,57; 0,49)	−0,6 (−1,73; 0,58)	0,0 (−1,51; 1,58)
Mental Component Summary (MCS)	Uge 110	−0,7 (−1,90; 0,53)	−2,0 (−3,42; −0,68)	1,4 (−0,47; 3,19)
Byrden af nyresygdom	Uge 110	5,7 (2,65; 8,78)	0,7 (−2,77; 4,08)	5,1 (0,45; 9,67)*
Symptomer/problemer relateret til nyresygdom	Uge 110	−1,7 (−3,74; 0,27)	−1,7 (−3,97; 0,52)	−0,0 (−3,02; 3,00)
Nyresygdoms indvirkning på dagligdagen	Uge 110	1,3 (−0,13; 2,73)	0,9 (−0,66; 2,51)	0,4 (−1,76; 2,51)
Kidney Disease Summary Score (KSS)	Uge 110	0,7 (−0,87; 2,25)	−0,5 (−2,26; 1,19)	1,2 (−1,10; 3,56)

5.1.4 EQ-5D-3L fra Lee et al. (2005) [26]

Lee et al. (2005) [38] anvendes til at informere nytteværdierne i modellens helbredsstadier dialyse og transplantation. Instrumentet EQ-5D-3L er beskrevet i bilag (afsnit 14.8).

5.1.4.1 Instrument og studiedesign

Lee et al. er et studie fra Wales der inkluderede 416 patienter i enten hæmodialyse, peritonealdialyse, patienter der ventede på at starte dialyse, samt nyretransplanterede patienter. Studiet specificerer ikke hvilken underliggende sygdom patienterne har. Gennemsnitsalderen var 58,2 år for mænd og 55,5 år for kvinder.

5.1.4.2 Dataindsamling

Helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet ved én måling, hvor spørgeskemaet blev sendt hjem til patienten for besvarelse. 1.251 patienter blev identificeret via database i 2002, og spørgeskemaet blev sendt hjem til patienterne. 416 patienter (svarprocent 33 %) besvarede spørgeskemaet. Besvarelsesandelen var størst hos patienter der modtog peritonealdialyse (47%) og lavest hos nyretransplanterede patienter (29,4%).

5.1.4.3 Resultater

Resultaterne i Lee et al. (2005) [38] viser, at HRQoL falder jo mere fremskreden CKD-stadie, patienten befinder sig i, og at HRQoL er dårligst hos patienter i dialyse, mens den forbedres efter nyretransplantation.

De estimerede nytteværdier præsenteres i Tabel 28. Nytteværdierne er beregnet med engelske præferencevægte.

Tabel 28. Resultater for nytteværdier fra studiet af Lee

Helbredsstadie	Gennemsnit (SD)
Præ dialyse	0,57 (0,33)
Hæmodialyse	0,44 (0,32)
Peritonealdialyse	0,57 (0,33)
Nyretransplanterede	0,71 (0,27)

Forkortelser: SD, standardafvigelse

På baggrund af nytteværdierne rapporteret af Lee et al. (2005) [38] har ansøger beregnet en nytteværdi for dialysestadiet med antagelse om en fordeling på 20 % for peritonealdialyse og 80 % for hæmodialyse. Nytteværdierne er desuden mapped til danske EQ-5D-5L-nytteværdier, se afsnit 5.2. Ansøger har ikke anvendt nytteværdien for præ-dialyse fra Lee et al. (2005) [38].

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet
Besvarelsesandele for EQ-5D og KDQoL-36 er sammenlignelige mellem sparsentan- og irbesartan-armen ved baseline, men derefter sker et større frafald i irbesartan-armen (patienter *at-risk* på måletidspunktet). Det er uvist hvorfor færre behandlet med irbesartan besvarer spørgeskemaet ved opfølgningerne i løbet af den dobbelt-blindede

periode, da ansøger ikke har indsendt data på patientkarakteristika. Dog ses et større behandlingsfrafald generelt i irbesartan-armen.

Resultater fra både EQ-5D og EQ-VAS, viser at helbredsrelateret livskvalitet er stabil over tid i studiets opfølgningsperiode. For KDQoL-36 er resultaterne hovedsageligt opgjort ved uge 110. Hovedparten af de opgjorte helbredsdomæner i KDQoL-36 viser ikke forskel på helbredsrelateret livskvalitet mellem de to arme. I to helbredsdomæner blev dog observeret statistisk signifikante forskelle mellem armene, men forskellene var små. Resultater over tid er kun præsenteret for delskalaen "Byrden ved nyresygdom", men denne delskala indikerer også, at helbredsrelateret livskvalitet er forholdsvist stabilt over tid, da der kun ses mindre udsving fra baseline i studiets opfølgningsperiode. Dog bemærkes at kurven for sparsentan konsistent ligger højere end kurven for irbesartan, men der er overlap af konfidensintervaller på alle måletidspunkter.

Der er få måletidspunkter (5 målinger over 110 uger), hvilket begrænser vurderingen af den reelle oplevelse af ændringer i helbredsrelateret livskvalitet i studiets opfølgningsperiode.

Der er ikke nogle ændringer i administrationsform eller markant forskel i bivirkninger mellem armene, der er formodes at være udslagsgivende mellem behandling med sparsentan og irbesartan. En årsag til at der ikke ses forbedring i helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med sparsentan kan skyldes at opfølgningstiden i studiet er for kort til at kunne opfange væsentlige ændringer hos patienter, der lever med en kronisk sygdom. I de tidlige stadier af nyresygdom er der færre symptomer, og derfor kan det forventes at ændringer i livskvalitet i højere grad vil kunne opfanges, hvis behandlingen kan udskyde tid til at man progredierer til de senere stadier af nyresygdom, hvor ændringer i fx eGFR slår igennem på livskvaliteten.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier for stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 og præ-RRT anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i PROTECT. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Derudover har ansøger estimeret nytteværdier pba. eksterne kilder for de stadier, som ikke kunne informeres pba. PROTECT (dialyse og transplantation) samt for nyttefald ved uønskede hændelser.

Nytteværdier for stadierne dialyse og transplantation er baseret på Lee et al. (2005) [38], der undersøgte HRQoL blandt patienter med nyresvigt, herunder patienter behandlet med hhv. transplantation, hæmodialyse, perinotealdialyse, samt patienter i venteposition til dialyse. Nytteværdierne fra Lee et al. [38] er efterfølgende mappet direkte fra EQ-5D-3L-nytteværdi med UK-vægte til EQ-5D-5L-nytteværdi med danske vægte ved brug af en mappingalgoritme af Torkilseng et al. [39]. Algoritmen anvender en lineær sammenhæng mellem EQ-5D-3L-indekscorer med UK-præferencevægte og EQ-5D-5L-indekscorer med danske præferencevægte. Konverteringen sker ved hjælp af følgende lineære funktion:

$$gns.DK\ EQ\text{-}5D\text{-}5L = 0.231 + 0.773 * gns.UK\ EQ\text{-}5D\text{-}3L$$

Nyttefald ved uønskede hændelser er estimeret på baggrund af Hvidberg et al. (2023) [40], som estimerede HRQoL for lang række kroniske sygdomme i en dansk population vha. EQ-5D-3L. Ansøger har ikke konverteret de anvendte nyttefald til EQ-5D-5L og argumenterer for at en sådan konvertering ville have minimal betydning for analysens resultat. For alle uønskede hændelser antages der en varighed på syv dage med henvisning til fremgangsmåden i NICE's vurdering af TRF-budesonid til behandling af primær IgaN [43].

De stadiespecifikke nytteværdier er efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 29 opsummerer grundlaget for estimering af nytteværdier i ansøgers analyse.

Tabel 29. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	PROTECT	Post-hoc* analyser pba. samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed.
EQ-5D-5L	DK	Lee et al. (2005) [38]	Identificeret i en systematisk litteratursøgning. Estimerer HRQoL for patienter med nyresvigt, der behandles med transplantation vs dialyse. Mappet fra EQ-5D-3L med UK-vægte vha. Torkilseng et al. (2025) [39]
EQ-5D-3L	DK	Hvidberg et al. (2023) [40]	Estimerer HRQoL for en 199 kroniske tilstande i en dansk population vha. EQ-5D-3L.

* post-hoc referer alene til konverteringen til nytteværdier med danske vægte

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger har anvendt stadiespecifikke nytteværdier for stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4, præ-RRT, dialyse og transplantation. Derudover inkluderes fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser.

Som beskrevet i afsnit 5.2.1 er nytteværdier for stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 og præ-RRT beregnet pba. EQ-5D-5L-besvarelser fra PROTECT. Manglende EQ-5D-5L-besvarelser er ikke imputeret. Ansøger antager, at disse manglende data er MAR og anvender en

MMRM, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har foretaget *pattern mixture modeller*, der ikke viser systematiske forskelle mellem behandlingsarmene på tværs af frafaldsmønstre (tidligt vs. sent frafald). På den baggrund vurderes det, at antagelsen om MAR er rimelig, og at frafald derfor ikke introducerer bias i MMRM-estimaterne.

Regressionsmodellen inkluderer besøg, behandling, CKD-stadie, samt interaktioner mellem besøg og behandling og mellem behandling og CKD-stadie som forklarende variable. Ansøger har ikke redegjort for, hvilke af disse kovariater og interaktioner, som viste sig statistisk signifikante. Ansøger oplyser, at de afrapporterede nytteværdier er behandlingsuafhængige. Der er beregnet gennemsnitlige nytteværdier for stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 og præ-RRT, mens nytteværdierne for hhv. dialyse og transplantation er hentet fra Lee et al. (2005) [38]., som estimerede nytteværdier blandt britiske patienter med ved anvendelse af EQ-5D-3L og britiske præferencevægte. Resultaterne i Lee et al. (2005) [38] viser, at HRQoL falder jo mere fremskreden CKD-stadie, patienten befinder sig i, og at HRQoL er dårligst hos patienter i dialyse, mens den forbedres efter nyretransplantation.

Nyttefald for uønskede hændelser baseret Hvidberg et al. (2023) [39] er beregnet som et gennemsnit for mænd og kvinder for relevante tilstande. For hyperkaliæmi er der anvendt estimeret nyttefald for metaboliske sygdomme, for svimmelhed er der anvendt nyttefald for sygdomme i nervesystemet og for hovedpine og hypertension er der anvendt nytteværdier for hhv. *other headache syndrome* (dvs. ekskl. fx migræne) og *hypertensive disorders*.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

I Tabel 30 præsenteres ansøgers anvendte nytteværdier. Nytteværdierne følger overordnet den forventede sygdomsprogression med gradvist faldende nytteværdi på tværs af CKD-stadierne frem til dialyse. Overgangen til dialyse er imidlertid forbundet med et væsentligt større fald i nytteværdi end de fald, der ses mellem de foregående CKD-stadier. Derudover ses en forbedring i nytteværdien efter transplantation sammenlignet med dialyse, om end nytteværdien fortsat ligger under niveauet for de tidligere CKD-stadier.

Tabel 30. Ansøgers anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
CKD1/2	0,941 [0,929 – 0,953]	EQ-5D-5L, DK	PROTECT Afsnit 5.1.2 og afsnit 5.2.2
CKD3	0,937 [0,928 – 0,947]	EQ-5D-5L, DK	PROTECT Afsnit 5.1.2 og afsnit 5.2.2

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
CKD4	0,920 [0,905 – 0,936]	EQ-5D-5L, DK	PROTECT Afsnit 5.1.2 og afsnit 5.2.2
Præ-RRT	0,909 [0,849 – 0,970]	EQ-5D-5L, DK	PROTECT Afsnit 5.1.2 og afsnit 5.2.2
Dialyse	0,585 [0,544, 0,625]	EQ-5D-5L, DK	Lee et. al [38] mappet vha. Torkilseng et al. [39] Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.1
Transplantation	0,779 [0,751, 0,808]	EQ-5D-5L, DK	Lee et. al [38] mappet vha. Torkilseng et al. [39] Afsnit 5.1.4 og afsnit 5.2.1
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Hyperkaliæmi	-0,021 [-0,036, -0,005]	EQ-5D-3L, DK	Hvidberg et al. [40] Afsnit 5.1.1 og afsnit 5.2.2
Svimmelhed	-0,020 [-0,035, -0,007]	EQ-5D-3L, DK	Hvidberg et al. [40] Afsnit 5.1.1 og afsnit 5.2.2
Hovedpine	-0,011 [-0,023, 0,000]	EQ-5D-3L, DK	Hvidberg et al. [40] Afsnit 5.1.1 og afsnit 5.2.2
Hypertension	-0,005 [-0,007, -0,003]	EQ-5D-3L, DK	Hvidberg et al. [40] Afsnit 5.1.1 og afsnit 5.2.2

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af stadiespecifikke nytteværdier er meningsfuld, idet HRQoL forventes at variere med sygdommens sværhedsgrad. Medicinrådet vurderer desuden, at det med rimelighed kan antages, at patienter inden for samme CKD-stadie har sammenlignelig livskvalitet uafhængigt af uPCR-niveau. Endelig finder Medicinrådet det rimeligt at antage, at nytteværdier estimeret blandt patienter behandlet med irbesartan kan overføres til patienter behandlet med losartan.

Det vurderes som en styrke, at nytteværdierne for hovedparten af helbredsstadierne er estimeret på baggrund af PROTECT, som også ligger til grund for analysens effekt- og sikkerhedsestimater. Der er imidlertid usikkerhed forbundet med de anvendte

nytteværdier. Særligt vurderes nytteværdien for præ-RRT at være usikker, da estimatet er baseret på et begrænset datagrundlag med få patienter, og de overlappende konfidensintervallerne for nytteværdierne i CKD3, CKD4 og præ-RRT, medfører usikkerhed om størrelsen af forskellene mellem stadierne. Derudover vurderer Medicinrådet, at nytteværdierne i CKD1/2, CKD3, CKD4 og i præ-RRT, som alle ligger i intervallet 0,909-0,941, virker høje set i lyset af, at den generelle befolkning vurderes at have en gennemsnitlig nytteværdi på ca. 0,9. Medicinrådet vurderer derfor, at nytteværdierne ikke i tilstrækkelig grad afspejler den forventede livskvalitetsforringelse ved sygdomsprogression.

På den baggrund anvender Medicinrådet andre nytteværdier end ansøger for stadierne CKD1/2, CKD3, CKD4 og præ-RRT. Nytteværdien ændres i CKD1/2 til 0,9 svarende til baggrundsbefolkningen, mens Jesky et al. [44] anvendes til at informere de resterende CKD-stadier. Jesky et al. [44] stammer fra det samme litteraturstudie, som Lee et al. [38][39], der anvendes til at informere nytteværdier for dialyse- og transplantationsstadiet [41]. Resultaterne fra Jesky et al. [44] og Lee et al. [38] viser konsistent, at HRQoL falder med stigende sygdomssværhedsgrad, er lavest blandt patienter i dialyse og forbedres efter transplantation. Begge kilder omfatter dog patientpopulationer med forskellige typer kroniske nyresygdomme og ikke specifikt patienter med IgAN [38,44]. Dette medfører en vis usikkerhed om overførbarheden. Derudover er patienterne ældre end patienter med IgAN, hvilket ligeledes mindsker nytteværdiernes overførbarhed.

Nytteværdierne fra Jesky et al. [44] og Lee et al. [38] er ligeledes anvendt i Medicinrådets vurdering af pegcetacoplan til C3G og IC-MPGN, hvor modellen var opbygget omkring sammenlignelige helbredsstadier. De anvendte nytteværdier var mappet til EQ-5D-5L med danske præferencevægte vha. Torkilseng et al. [39], ligesom nytteværdierne for dialyse- og transplantationsstadiet. Medicinrådet bemærker, at anvendelsen af Torkilseng et al. [39] til at konvertere EQ-5D-3L-værdier med britiske præferencevægte til EQ-5D-5L-værdier med danske præferencevægte er forbundet med usikkerhed, da både datagrundlaget og den eksterne validering af mapping-algoritmen er baseret på kræftpatienter i immunterapi, som ikke vurderes sammenlignelige med patienter med IgAN. På trods af denne usikkerhed vurderer Medicinrådet, at de mappede nytteværdier giver bedre klinisk mening end ikke-mappede. Da de relative forskelle i livskvalitet mellem CKD1/2, CKD3, CKD4 og præ-RRT er baseret på eksterne kilder og mapping, er størrelsen af nyttefaldet mellem stadierne behæftet med usikkerhed. Medicinrådet foretager derfor en følsomhedsanalyse, hvor det absolutte nyttefald fra CKD1/2 til CKD3, CKD4 og præ-RRT hhv. halveres og fordobles. Følsomhedsanalysen er præsenteret i afsnit 8.2.

Da nytteværdierne for præ-RRT, dialyse og transplantation stammer fra forskellige datakilder, er de relative forskelle mellem disse stadier behæftet med usikkerhed. Medicinrådet vurderer dog, at det er plausibelt, at opstart og vedligeholdelse af dialysebehandling er forbundet med et betydeligt fald i livskvalitet. Med Medicinrådets anvendte nytteværdier svarer dette til en reduktion på ca. 26 % sammenlignet med CKD4 og præ-RRT. Den anvendte fordeling af hæmodialyse og peritonealdialyse (80 %/20 %), som er anvendt til at beregne den gennemsnitlige nytteværdi for dialysestadiet, vurderes

desuden at være i overensstemmelse med danske forhold. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i dialysestadiet hhv. op- og nedjusteres med 10 %. Følsomhedsanalysen er præsenteret i afsnit 8.2.

Medicinrådet vurderer ligeledes, at det er plausibelt, at nyretransplantation er forbundet med en højere livskvalitet end dialyse, om end livskvaliteten fortsat forventes at være lavere end i de tidligere CKD-stadier. Medicinrådet vurderer endvidere, at den reducerede livskvalitet efter transplantation kan forventes at vedvare over tid, hvilket er i overensstemmelse med modellens struktur, hvor størstedelen af patienterne forbliver i transplantationsstadiet resten af livet. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i transplantationsstadiet hhv. op- og nedjusteres med 10 %. Følsomhedsanalysen er præsenteret i afsnit 8.2.

Mht. nyttefald som følge af uønskede hændelser bemærkes det, at også hypotension forventes at påvirke patienternes livskvalitet. Medicinrådet vurderer dog, at denne påvirkning i vidt omfang kan være indfanget gennem nyttetabet forbundet med svimmelhed. Det forventes derfor ikke at have væsentlig betydning for analysens resultater, og Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelser vedr. nyttefald som følge af uønskede hændelser.

Medicinrådets anvendte stadiespecifikke nytteværdi samt nyttefald som følge af uønskede hændelser præsenteres i Tabel 31.

Tabel 31. Nytteværdier og nyttefald anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Stadie	Nytteværdi	Kilde
CKD1/2	0,90	Antagelse. Nedjusteret til niveauet for baggrundsbefolkningen.
CKD3	0,85	Jesky et al. [44] mappet vha. Torkilseng et al. [39]
CKD4	0,80	Jesky et al. [44] mappet vha. Torkilseng et al. [39]
Præ-RRT	0,80	Jesky et al. [44] mappet vha. Torkilseng et al. [39]
Dialyse	0,59	Jesky et al. [44] mappet vha. Torkilseng et al. [39]
Transplantation	0,78	Jesky et al. [44] mappet vha. Torkilseng et al. [39]
Fald i helbredsrelateret livskvalitet		
Hyperkaliæmi	-0,02	Hvidberg et al. [40]
Svimmelhed	-0,02	Hvidberg et al. [40]

Stadie	Nytteværdi	Kilde
Hypotension	-0,01	Hvidberg et al. [40]
Hovedpine	-0,01	Hvidberg et al. [40]

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger antager, at alle patienter i sparsentan-armen starter på en daglig dosis på 200 mg i de første to uger af behandlingen, hvorefter de overgår til en daglig dosis på 400 mg. Da pakningsprisen er den samme for de to doser, har dosis ikke betydning for beregningen af lægemiddelomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet antagelser om dosisreduktion og pauseringer og antager derfor, at alle patienter modtager fuld dosis i hele behandlingsforløbet.

Losartan administreres i en dosis på 100 mg én gang dagligt. Losartan findes i flere styrker og pakningsstørrelser, og ansøger anvender alene 100 mg-styrken.

Dapagliflozin anvendes som repræsentant for SGLT2i-hæmmere som tillægsbehandling til [redacted] af patienterne i både sparsentan- og irbesartan-armen og administreres i en dosis på 10 mg én gang dagligt.

For både losartan og dapagliflozin antager ansøger, at alle patienter forbliver i behandling med fuld dosis uden dosisreduktioner eller pauseringer. I PROTECT forekom der imidlertid både dosisreduktioner og behandlingspauser blandt patienter behandlet med irbesartan.

Ansøger har justeret lægemiddelomkostningerne til både sparsentan, losartan og dapagliflozin med en *compliance* på 98,8 %, defineret som forholdet mellem udleverede og returnerede tabletter, baseret på data fra PROTECT.

Ansøger antager, at der vil være lægemiddelspild forbundet med både sparsentan og losartan, idet tabletpakninger som udgangspunkt ikke kan brydes i dansk klinisk praksis. I sparsentan-armen er spild antaget at svare til 15 dages forbrug for patienter, der enten ophører behandling eller dør. I losartan-armen er spild antaget at svare til 14 dages forbrug for patienter, der dør uden yderligere argumentation. Der er ikke antaget lægemiddelspild forbundet med dapagliflozin. Antagelserne om spild er generelt angivet uden yderligere argumentation.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger, men vurderer at brugen at brugen af dapagliflozin er højere i dansk praksis, jf. afsnit 3.2.1. Medicinrådet opjusterer derfor andelen af patienterne i kombinationsbehandling til 90 % i begge arme.

I dansk klinisk praksis foregår der aktuelt en randomiseret ordinering af dapagliflozin og empagliflozin. Da forskellen i lægemiddelomkostninger mellem de to præparater er begrænset, vurderer Medicinrådet imidlertid ikke, at valg af præparat har væsentlig betydning for analysens resultater. Medicinrådet anvender derfor, ligesom ansøger, lægemiddelomkostninger for dapagliflozin. Af samme årsag vurderes manglende justering for eventuelle dosisreduktioner og behandlingspauser ikke at have betydning for analysens resultater.

Medicinrådet anvender ikke ansøgers antagelse om *compliance*, da denne ikke afspejler dosisreduktioner eller behandlingspauser og derfor ikke vurderes relevant ved beregning af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet anvender ikke ansøgers antagelser om lægemiddelspild. For at afspejle, at patienter kan ophøre med behandling på et vilkårligt tidspunkt i en modelcyklus, antages ophør at finde sted ved cyklussens midtpunkt. Ved en cykluslængde på 12 uger svarer dette til 42 dage. Lægemiddelomkostningerne er derfor justeret med 42 dages behandling ved behandlingsophør eller død.

Endelig anvender Medicinrådet sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da det ikke antages, at patienter modtager efterfølgende behandling.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger, da alle inkluderede lægemidler administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til administrationsomkostninger.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger har anvendt forskellige tilgange til estimering af omkostninger til sygdomshåndtering på tværs af helbredsstadier. Omkostningerne i CKD-stadier betinget

af uPCR samt i præ-RRT er baseret på omkostningsestimater fra Ramirez de Arellano et al (2026) [45], som er konverteret fra pund til danske kroner. Omkostningerne i dialyse- og transplantationsstadierne er derimod estimeret på baggrund af en kombination af eksterne omkostningskilder, klinikerskøn og danske DRG-takster.

Sygdomshåndtering i CKD/uPCR-stadier samt i præ-RRT
I ansøgers analyse er der anvendt omkostninger til sygdomshåndtering i helbredsstadierne defineret ved uPCR og CKD-stadierne samt i præ-RRT baseret på Ramirez de Arellano et al. (2026) [45]. Omkostningsestimaterne er afledt af ressourceforbrug identificeret i *real world*-data fra TriNetX-databasen, omkostningsdata fra NHS Reference Costs samt en omkostningsanalyse af CKD i Storbritannien (Pollock et al., 2022) [46]. TriNetX-databasen indeholder elektroniske patientjournaldata fra Europa, Mellemøsten og Afrika, og analysen er baseret på patienter med IgAN fra Storbritannien, Spanien og Tyskland. Omkostninger i præ-RRT-stadiet er beregnet som et gennemsnit af omkostninger til CKD5 på tværs af uPCR, da dette stadie ikke er uPCR-specifikt i modellen.

De estimerede omkostninger stiger generelt i takt med både sygdomsprogression og stigende proteinuri. De højeste omkostninger ses i CKD4 med høj proteinuri og i præ-RRT, mens patienter i CKD1/2 og med lav proteinuri har de laveste omkostninger. Der ses dog en mindre inkonsistens, idet omkostningerne for patienter i CKD4 med uPCR ≥1,76 g/g er lidt højere end omkostningerne i præ-RRT, selvom præ-RRT repræsenterer et mere fremskredent sygdomsstadie. En oversigt over ansøgers omkostningsestimater findes i bilag (afsnit 14.9).

Omkostninger til sygdomshåndtering i dialyse- og transplantationsstadiet baseres på ekstern litteratur og klinikerskøn. Ansøgers antagelser vedr. disse to stadier beskrives i det følgende og præsenteres i Tabel 32.

Sygdomshåndtering i dialysestadiet
For dialysestadiet anvendes en dialyseomkostning fra Eriksson et al. (2017) [47], som estimerer omkostningerne for *autosomal dominant polycystisk nyresygdom* (ADPKD) baseret på en retrospektiv journalgennemgang og spørgeskemaundersøgelser fra nyremedicinske afdelinger i Danmark, Finland, Norge og Sverige foretaget i 2014. Omkostningerne er opgjort i 2017, og ansøger har inflationsjusteret estimatet til 2025-priser. Ansøger anvender samme omkostningsestimat for alle dialysetyper.

I tillæg til dialyseomkostningen inkluderer ansøger omkostninger til supplerende kontakter baseret på klinikerskøn for kontaktfrekvenser samt tilgængelige DRG-takster, se Tabel 32.

Sygdomshåndtering i transplantationsstadiet
Omkostninger til transplantation er baseret på DRG-takster for komplicerede og ukomplicerede transplantationer. Ansøger antager i hovedanalysen en fordeling mellem disse på 30 % og 70 %. Herudover har ansøger estimeret omkostninger til ambulante kontakter, indlæggelser, blodprøvetagning samt immunsuppresiv behandling efter transplantation. Kontaktfrekvenserne er baseret på klinikerskøn.

Ansøgers antagelser vedr. sygdomshåndtering i dialyse- og transplantationsstadiet er præsenteret i Tabel 32.

Tabel 32. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering ved dialyse og transplantation

Forløb	Frekvens	Varighed	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Dialyse	1 gang per år	Hele stadiet	NA	810.553 DKK
Ambulant kontakt	3,5 per år	Hele stadiet	23MA04	1.494 DKK
Indlæggelse	8 per år	Hele stadiet	11MA02	42.629 DKK
Blodprøve	4 per år	Hele stadiet	NA	56,77 DKK
Nefrologisk konsultation	21,6 per år	Hele stadiet	48SP01	3.208 DKK
Transplantation	Engangsomkostning	Engangsomkostning	11MP01 og 11MP02 *	292.320 DKK *
Ambulant kontakt	4 per år	Hele stadiet	23MA04	1.494 DKK
Indlæggelse	4,25 per år	Hele stadiet	11MA02	42.629 DKK
Blodprøve	4 per år	Hele stadiet	NA	56,77 DKK
Nefrologisk konsultation	8 per år	Hele stadiet	48SP01	3.208 DKK
Tacrolimus	5 mg	Hele stadiet		
Mycophenolate mofetil	2.000 mg	Hele stadiet		

* Ansøger har beregnet et vægtet gennemsnit for ukomplicerede (11MP01) og komplicerede (11MP02) transplationer med en vægtning på hhv. 70 % og 30 %.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til sygdomshåndtering, herunder estimering af kontaktfrekvenser, varighed og enhedsomkostninger for alle CKD-stadier stratificeret på uPCR samt tilpasning af antagelserne vedr. dialyse- og transplantationsstadiet.

For dialyse- og transplantationsstadiet anvendes følgende antagelser:

- Medicinrådet anvender forskellige omkostningsestimater for hæmodialyse og peritonealdialyse. Medicinrådet vurderer, at 80 % af patienterne i dialysestadiet vil modtage hæmodialyse på hospitalet, og at de resterende 20 % vil modtage peritonealdialyse, der som udgangspunkt foregår i patientens hjem. Medicinrådet anvender en årlig omkostning på 325.000 kr. pr. patient til hjemmebaseret peritonealdialyse. Omkostningen er fastsat ud fra et estimat fra et dansk hospital, som angiver de samlede årlige omkostninger til 300.000-350.000 kr. pr. patient, herunder udgifter til dialysevæske, oplæring, dialyseudstyr og løbende kontakt med hospitalet.
- I transplantationsstadiet ændres fordelingen af komplicerede versus ikke-komplicerede transplantationer fra 30 % og 70 % i ansøgers analyse til 50 % og 50 %.

En sammenfatning af Medicinrådets antagelser vedr. for sygdomshåndtering er præsenteret i Tabel 33.

Tabel 33. Medicinrådets antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Helbredsstadie	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedure-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
CKD1/2 (nefrologisk besøg, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	1 2 3 4	1 time	DN181	11MA98	1.588
CKD1/2 (ambulant kontakt til blodprøve og urinprøve, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	1 2 3 4	30 minutter	DN181	11MA98	1.588
CKD3 (nefrologisk besøg, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	3 3 4 4	1 time	DN183	11MA98	1.588
CKD3 (ambulant kontakt til blodprøve og urinprøve, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	3 3 4 4	30 minutter	DN183	11MA98	1.588
CKD3 (nefrologisk indlæggelse, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	0,07 0,07 0,5 1,8	2,5 dage	DN183	11MA02	42.772

Forløb	Helbredsstadie	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedure-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
CKD4 (nefrologisk besøg, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	4 4 4 4	1 time	DN184	11MA98	1.588
CKD4 (ambulant kontakt til blodprøve og urinprøve, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	4 4 4 4	30 minutter	DN184	11MA98	1.588
CKD4 (nefrologisk indlæggelse, pr år)	uPCR<0,44 g/g uPCR 0,44-088 g/g uPCR 0,88-1,76 g/g uPCR >= 1,76 g/g	1 1 1,5 1,8	5 dage	DN184	11MA02	42.772
Præ-RRT (nefrologisk besøg, pr år)		5	1 time	DN185	11MA98	1.588
Præ-RRT (ambulant kontakt til blodprøve og urinprøve, pr år)		5	30 minutter	DN185	11MA98	1.588
Præ-RRT (nefrologisk indlæggelse, pr år)		2	4 dage	DN185	11MA02	42.772
Peritonealdialyse (nefrologisk besøg, pr år)		13,4	1 time		11MA98	1.588
Peritonealdialyse (nefrologisk indlæggelse, pr år)		2,6	7 dage		11MA02	42.772
Hæmodialyse (dialyse, pr. år)		156		BJFD20	11PR08	3.574
Hæmodialyse (nefrologisk		3,6	7 dage	BJFD20	11MA02	42.772

Forløb	Helbredsstadie	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedure-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning (DKK)
indlæggelse, pr år)						
Transplantation (transplantation, antal)		1		DN185; KKAS10	Kompliceret (50 %): 11MP01	392.264
				DN185; KKAS10	Ukompliceret (50 %): 11MP02	267.933
Transplantation (nefrologisk besøg i første år efter transplantationsdato)		25,3		DN181	11MA98	1.588
Translantation (nefrologisk besøg, pr år i efterfølgende år)		4		DN181	11MA98	1.588
Transplantation (Myocopehnolate mofetil, pr. dag)		2.000 mg				
Transplantation (Tacrolimus, pr. dag)		7 mg				

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til behandlingsmonitorering, idet det antages, at ingen patienter modtager behandlingsmonitorering.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

6.2.4 Uønskede hændelser

I ansøgers analyse er der inkluderet *treatment related adverse events* (dvs. uønskede hændelser, som investigator har vurderet er relateret til studiemedicinen) med en

forekomst på ≥ 3 % i PROTECT. Ansøger antager dog, at kun hyperkaliæmi og hypertension medfører omkostninger i form af indlæggelseskrævende forløb.

Omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet anvender forekomsten af *treatment emergent adverse events* (dvs. alle uønskede hændelser, der opstår i løbet af den dobbeltblindede periode iht. Tabel 9). Medicinrådet vurderer, at de uønskede hændelser kan håndteres ved en ambulant kontakt og tilføjer desuden en ambulant kontakt til håndtering af svimmelhed.

Medicinrådets antagelser er præsenteret i Tabel 34.

Tabel 34. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Sparsentan	Losartan			
Hyperkaliæmi	16 %	15 %	DE875	16MA98	2.195 DKK
Hypertension	11 %	14 %	DI109	16MA98	2.195 DKK
Svimmelhed	15 %	6 %	DR42	16MA98	2.195 DKK

6.3 Patientomkostninger

I ansøgers hovedanalyse, hvor omkostninger til sygdomshåndtering baseres på Ramirez et al. [45], indgår patientomkostninger ikke, da det underliggende ressourceforbrug ikke er opgjort for helbredsstadierne.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger
Medicinrådet inkluderer patientomkostninger som følge af og på linje med de foretagne ændringer vedr. omkostninger til sygdomshåndtering. Medicinrådet anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets øvrige antagelser vedr. patientens tidsforbrug er præsenteret i Tabel 35.

Tabel 35. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens tidsforbrug på transport
Nefrologisk besøg	Se Tabel 33	1 time	90 minutter

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens tidsforbrug på transport
Ambulant kontakt til blodprøve og urinprøve	Se Tabel 33	30 minutter	90 minutter
Hæmodialyse	3,5 pr. uge	0 minutter	90 minutter
Transplantationsprocedure	Én gang	0 timer	90 minutter
Ambulant kontakt første år efter transplantationsdato	25,3 besøg	1 time	90 minutter
Ambulant kontakt 1 år efter transplantationsdato	4	1 time	90 minutter

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 36.

Tabel 36. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Effekt af SGLT2i	Modellerer særskilt effekt af SGLT2i i sparsentan-armen pba. SPARTACUS	Modellerer ikke nogen særskilt effekt af SLGT2i, da effekten antages at være ens for behandlingsarmene	Afsnit 4.2.1.1.1
Andel behandlet med SGLT2i	[redacted] % i begge arme	90 % i begge arme	Afsnit 6.1
Andel behandlet i CKD5	Losartan: 70 % i præ-RRT	Losartan: 50 % i hele CKD5	Afsnit 4.2.5.3

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Justering for compliance	Lægemiddelomkostninger justeres med 98,8 %	Lægemiddelomkostninger er justeres ikke med compliance	Afsnit 6.1
Lægemiddelspild	Sparsentan: 15 dages forbrug ved behandlingsophør eller død Losartan: 14 dages forbrug ved død	Begge arme: 42 dages forbrug ved behandlingsophør eller død	Afsnit 6.1
Nedjustering af nytteværdier for CKD-stadierne	Estimeret pba. PROTECT	Nytteværdi i CKD1/2 nedjusteres til niveauet for baggrundsbefolkningen. For de resterende CKD-stadier anvendes nytteværdier fra Jesky et al. [44]	Afsnit 5.2.4
Overdødelighed	Kombination af Jarrick et al. [32] og Neovius et al. [33]	Anvender Quist et al. [36]	Afsnit 0
Omkostninger til sygdomshåndtering i CKD-stadierne stratificeret på uPCR	Anvender omkostningsestimater uden opgørelse af det underliggende ressourceforbrug	Anvender kontaktfrekvenser for alle helbredsstadier og prissat vha. DRG-takster	Afsnit 6.2.2
Omkostninger til dialyse	810.553,31 DKK for alle dialysetyper	PD: 325.000 DKK HD: 558.000 DKK	Afsnit 6.2.2
Fordeling af dialysetyper	Ingen fordeling anvendt	HD: 80 % PD: 20 %	Afsnit 6.2.2
Øvrige kontakter i dialysestadiet	Ambulante kontakter: 3,5 Indlæggelser: 8 Blodprøver: 4 Nefrologiske konsultationer: 21,6	Indlæggelser: 2,6 for PD og 3,6 for HD Nefrologiske konsultationer: 13,4 for PD	Afsnit 6.2.2
Fordeling af kompliceret vs ukompliceret transplantation	30 % og 70 %	50 % og 50 %	Afsnit 6.2.2

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Kontakter i transplantationsstadiet	Ambulante kontakter: 4 Indlæggelser: 4,25 Blodprøver: 4 Nefrologiske konsultationer: 8	Nefrologiske konsultationer: 25,3 i år 1 og 4 i de efterfølgende år	Afsnit 6.2.2
Omkostninger til blodprøve	Værdisat ud fra almen praktiserende lægers honorartabel	Anvender DRG-takst for en ambulant kontakt	Afsnit 6.2.2
Omkostninger til uønskede hændelser	Antager at hyperkaliæmi og hypertension medfører indlæggelse	Antager at hyperkaliæmi, hypertension og svimmelhed medfører en ambulant kontakt	Afsnit 6.2.4
Patientomkostninger	Ikke inkluderet	Inkluderet	Afsnit 6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

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

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,7 QALY (0,4 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1.000.000 DKK, mens ICER er ca. 1.450.000 DKK pr. QALY.

QALY-gevinsten er primært drevet af, at behandling med sparsentan forsinker sygdomsprogressionen mod nyresvigt, således at patienterne tilbringer længere tid i helbredsstadier med højere livskvalitet og senere overgår til dialyse eller nyretransplantation, som er forbundet med lavere nytteværdier. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sparsentan. Omkostningerne til sygdomshåndtering og patientomkostninger er dog væsentligt lavere for sparsentan, idet patienterne får senere behov for dialyse.

Tabel 37. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Sparsentan	Losartan	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Co-medicinering med SGLT2i	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sygdomshåndtering	3.153.581	3.946.516	-792.934
Håndtering af uønskede hændelser	913	729	184
Patientomkostninger	1.176.567	1.450.286	-273.719
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i helbredsstadie CKD1/2	3,3	2,4	0,9
Leveår i helbredsstadie CKD3	5,5	4,5	1,0
Leveår i helbredsstadie CKD4	2,5	2,2	0,3
Leveår i helbredsstadie præ-RRT	0,8	0,9	-0,2
Leveår i helbredsstadie dialyse	3,8	4,9	-1,1
Leveår i helbredsstadie transplantation	1,7	2,2	-0,5
Totale leveår	**17,5**	**17,1**	**0,4**
QALY i helbredsstadie CKD1/2	3,0	2,2	0,8
QALY i helbredsstadie CKD3	4,6	3,7	0,8
QALY i helbredsstadie CKD4	1,9	1,7	0,2
QALY i helbredsstadie præ-RRT	0,6	0,8	-0,1
QALY i helbredsstadie dialyse	2,2	2,8	-0,6
QALY i helbredsstadie transplantation	1,3	1,7	-0,4
QALYs i uønskede hændelser	-0,018	-0,013	-0,005
Totale QALYs	**13,6**	**12,9**	**0,7**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			**Beregnet med AIP: 2.518.283**

	Sparsentan	Losartan	Forskel
			Beregnet med SAIP: [redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 1.468.923 Beregnet med SAIP: [redacted]

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser
Resultatet er generelt robust over for ændringer i antagelser vedr. nytteværdier, den faste seponeringsrate, tidspunkt for stopreglen, antagelser vedr. andelen af patienter i losartan-armen, der behandles i CKD5, samt modellering af en additiv effekt af SGLT2i i sparsentan-armen.

Resultatet er dog følsomt over for ændring i enkelte af transitionssandsynlighederne inden for CKD5, hvor en reduktion på 5 %point i sandsynligheden for overgang fra præ-RRT til dialyse øger ICER med ca. [redacted] DKK, mens en tilsvarende øgning i sandsynligheden for overgang fra præ-RRT til transplantation øger ICER med ca. [redacted] DKK.

Tabel 38. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			**0,7**	[redacted]	[redacted]
Løbende, fast seponeringsrate	Nedjusteres med 3 %-point til 4 % om året	Det er usikkert, hvor mange patienter, der vil ophøre behandling i dansk klinisk praksis	**0,8**	[redacted]	[redacted]
	Opjusteres med 3 %-point til 10 % om året		**0,7**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdier i CKD3, CKD4 og præ-RRT	Det absolutte nyttefald mellem CKD1-2 og de øvrige stadier fordobles	Der er usikkerhed vedr. den relative forskel i nytteværdier mellem helbredsstadierne	**0,7**	[redacted]	[redacted]
	Det absolutte nyttefald mellem		**0,7**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	CKD1-2 og de øvrige stadier halveres				
	De absolutte fald fra CKD1/2 til hhv. CKD3 og CKD4 observeret i PROTECT anvendes		**0,8**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i dialyse	Nytteværdi for dialyse opjusteres med 10 %	Der er usikkerhed om den reelle nytteværdi for dialyse	**0,6**	[redacted]	[redacted]
	Nytteværdi for dialyse nedjusteres med 10 %		**0,8**	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i transplantation	Nytteværdi for transplantation opjusteres med 10 %	Der er usikkerhed om den reelle nytteværdi for transplantation	**0,7**	[redacted]	[redacted]
	Nytteværdi for transplantation nedjusteres med 10 %		**0,7**	[redacted]	[redacted]
Stopregel	Stopreglen implementeres i uge 24	I dansk klinisk praksis vil respons blive vurderet tidligere. Det bemærkes at ændring af tidspunktet introducerer usikkerhed om andelen med behandlingsstop	**0,7**	[redacted]	[redacted]
Transitionssandsynlighed for præ-RRT til dialyse	Øges med 5 %-point og lader sandsynligheden for at forblive i præ-RRT absorbere ændringen	Der er usikkerhed forbundet med transitionssandsynligheden, da den stammer fra en kilde, som ikke er tilgængelig og	**0,7**	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	Reduceres med 5 %-point og lader sandsynligheden for at forblive i præ-RRT absorbere ændringen	derfor vanskelig at validere	**0,7**	[redacted]	[redacted]
Transitionssandsynlighed for præ-RRT til transplantation	Øges med 5 %-point og lader sandsynligheden for at forblive i præ-RRT absorbere ændringen	Der er usikkerhed forbundet med transitionssandsynligheden, da den stammer fra en kilde, som er utilgængelig og derfor vanskelig at validere	**0,7**	[redacted]	[redacted]
Andel behandlede i CKD5 i losartan-armen	Nedjusteres arbitrært til 25 %	Der er variation i klinisk praksis ift. hvor mange patienter, der fortsat behandles med RASi i CKD5	**0,7**	[redacted]	[redacted]
	Opjusteres arbitrært til 75 %		**0,7**	[redacted]	[redacted]
Tillægsbehandling med SGLT2i	**Der anvendes transitionssandsynligheder for sparsentan+SGLT2i**	**Patienterne i PROTECT modtog ikke SGLT2i, som har en additiv effekt på både sparsentan og RASi**	**0,7**	[redacted]	[redacted]

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinrådet vurderer, at der er en væsentlig mangel i ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse, idet korrelation mellem nytteværdier på tværs af helbredsstadier ikke er inkluderet. Den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses. Usikkerhed forbundet med de væsentligste enkeltparametre belyses i deterministiske følsomhedsanalyser.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 39 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for *cost-utility*-analysen. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit *8.2*.

Tabel 39. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for *cost-utility*-analysen

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Patientbevægelser efter transplantation	Modellen tillader ikke, at patienter efter transplantation overgår til mindre fremskredne CKD-stadier, men fastholder dem i transplantationsstadiet resten af livet.	Modelstrukturen kan ikke ændres og der kan ikke udføres følsomhedsanalyser. Deraf ukendt betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.
Datagrundlag for transitionssandsynligheder mellem uPCR/CKD-stadier	Det er usikkert hvor meget tiden til dialyse og transplantation reelt udskydes, da transitionssandsynlighederne er baseret på forskellige datakilder, og det ikke har været muligt at validere dem eksternt.	Den samlede usikkerhed kan ikke belyses, da transitionssandsynlighederne er indbyrdes afhængige (CKD-transitionerne er betinget af uPCR). Usikkerheden kan derfor ikke entydigt retningsbestemmes.
Transitionssandsynligheder fra præ-RRT til hhv. dialyse og transplantation	Der er usikkerhed om sandsynligheden for at bevæge sig fra præ-RRT til hhv. dialyse og transplantation.	Nedjustering af transitionssandsynligheden præ-RRT til dialyse med 5 %-point øger ICER med ca. 34 % (ca. [redacted] DKK). Opjustering af transitionssandsynligheden fra præ-RRT til transplantation med 5 %-point øger ICER med ca. 43 % (ca. [redacted] DKK)
Parameter		
Samlet parameterusikkerhed	Medicinrådet vurderer, at der er en væsentlig mangel i ansøgers probabilistiske	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	følsomhedsanalyse, idet korrelation mellem nytteværdier på tværs af helbredsstadier ikke er inkluderet.	samlede parameterusikkerhed belyses ikke

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 3.2.1.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af sparsentan vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 40.

Budgetkonsekvenserne er størst i år 1 ([redacted]) og aftager herefter til [redacted] i år 5. Dette skyldes primært, at 400 prævalente patienter samt 40 nye patienter forventes at påbegynde behandling i det første år, mens der efterfølgende kun tilkommer ca. 40 nye patienter årligt. Samtidig falder lægemiddelomkostningerne efter år 1 som følge af lavere behandlingsomkostninger efter det første behandlingsår samt stopreglen ved uge 36. De øvrige regionale hospitalsomkostninger stiger over tid som følge af sygdomsprogression - primært fordi flere patienter når til dialysestadier - men er fortsat lavere ved anbefaling end ved ikke-anbefaling. Faldet i budgetkonsekvenserne mellem de enkelte år er generelt aftagende over tid, hvilket tyder på, at budgetkonsekvenserne gradvist nærmer sig et stabilt niveau, selv om dette endnu ikke er opnået ved udgangen af år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 86 mio. DKK i år 5.

Tabel 40. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11. Referencer

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 International. 2025;108(4):S1–71.

2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Filspari. International non-proprietary name: Sparsentan. The European Medicines Agency; 2024 s. 1–108.

3. Stoneman S, Teh JW, O'Shaughnessy MM. IgA Nephropathy in Adults: A Review. JAMA. 2026;335(9):799.

4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2013;368(25):2402–14.

5. Ina Karstoft Ystrøm, Simon Kok Jensen, Ina Trolle Andersen, Per Ivarsen, Christian Fynbo Christiansen. IgA nephropathy occurence, treatment, and prognosis in the last two decades in Denmark. Nephrol Dial Transplant. 2026;1–12.

6. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. CJASN. 2023;18(6):727–38.

7. Liu P, Quinn RR, Lam NN, Elliott MJ, Xu Y, James MT, et al. Accounting for Age in the Definition of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2021;181(10):1359–66.

8. Marx-Schütt K, Cherney DZI, Jankowski J, Matsushita K, Nardone M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. Eur Heart J. 2025;46(23):2148–60.

9. Jensen SK, Bertelsen M, Vestergaard SV, Nørgaard M, Thomsen RW, Birn H, et al. Occurrence and prognosis of chronic kidney disease in Denmark – a nationwide population-based cohort study. Clin Kidney J. 2025;18(6):sfaf147.

10. Szklarzewicz J, Floege U, Gallego D, Gibson K, Kalantar-Zadeh K, Helm K, et al. The humanistic burden of immunoglobulin A nephropathy on patients and care-partners in the United States. Qual Life Res. 2025;34(2):353–63.

11. Yang N, Tang J, Li X, Li D, Zhu B, He Q, et al. A patient report scale research to access the symptom burden in patients with IgA nephropathy. Sci Rep. 2024;14(1):22104.

12. Mo Zhou, Mark E. Bensink, Nisha C. Hazra, Chunyi Xu, Bruce M. Hendry, Claire C. Sharpe, et al. Health State Utility Values for Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN). I Journal of the American Society of Nephrology; 2022. s. 187. Tilgængelig fra: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/10.1681/asn.20223311s1187b~health-state-utility-values-for-immunoglobulin-a-nephropathy

13. The European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. 2025.

14. Ayoub, Sydney Tan, Laura Kooienga, Priscila Preciado, David Lee, Radko Komers, et al. Concomitant sparsentan and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with IgA nephropathy in the phase 2 SPARTACUS trial. 2025;

15. Laura Kooienga, Robert Malecki, Priscila Preciado, Heeral Nandola, Alex Mercer. Concomitant Sparsentan (SPAR) and SGLT2 Inhibitors in Patients with IgA Nephropathy in the PROTECT Open-Label Extension (OLE). Journal of the American Society of Nephrology [internet]. 2024 [citeret 21. august 2026];35(10S). Tilgængelig fra: https://www.ovid.com/jnls/jasn/fulltext/10.1681/asn.2024f91q2ank~concomitant-sparsentan-spar-and-sglt2-inhibitors-in-patients

16. Schanz M, Seikrit C, Hohenstein B, Zimmermann A, Kraft L, Schricker S, et al. First real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. Clinical Kidney Journal. 2025;18(1):sfae394.

17. 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. The Lancet. 2023;401(10388):1584–94.

18. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae D-W, 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. The Lancet. 2023;402(10417):2077–90.

19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Filspari. International non-proprietary name: Sparsentan. Amsterdam: The European Medicines Agency; 2025 s. 1–75.

20. Cynthia J Willey, Rosanne Coppo, Franz Schaefer, Malgorzata Mizerska-Wasiak, Mohit Mathur, Michaela J. Schultz. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2023;38:2340–9.

21. Taylor RS, Heerspink HJL, Buyse M, Ciani O, Detournay B, Gallego D, et al. Use of surrogate endpoints in health technology assessment and reimbursement of treatments for the management of chronic kidney disease. eClinicalMedicine. 2025;88:103465.

22. Thompson A, Carroll K, A. Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(3):469–81.

23. Maillard N, El Karoui K, Mercer A, Hunt B, Carroll KJ. Early Change in Proteinuria as a Surrogate Endpoint in Studies of IgA Nephropathy: An Updated Patient-Level Meta-analysis and Discussion of Appropriate Methodology. Adv Ther. 2026;43(1):200–13.

24. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice guideline for the Evaluation and Managment of Chronic Kidney Disease [internet]. 2013. Volume 3, Issue 1. Tilgængelig fra: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

25. Glomerulonephritis – Dansk Nefrologisk Selskab [internet]. [citeret 30. august 2026]. Tilgængelig fra: https://nephrology.dk/vejledninger/glomerulonephritis/

26. Cherney DZI, Alicic RZ, Bonaca MP. Acute Estimated Glomerular Filtration Rate Decline After Initiation of Therapies That Slow Kidney Disease Progression: Clinical Practice Implications. Mayo Clinic Proceedings. 2026;101(8):1347–66.

27. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(8):1278–80.

28. Chen S-C, Cai D, Winnett C, Nguyen M, Verma N, Liu K, et al. Effect of Multiple Doses of Sparsentan on the Single-Dose Pharmacokinetics of Dapagliflozin: An Open-Label Drug–Drug Interaction Study in Healthy Adults. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2023;12(5):535–41.

29. UK Renal Registry (2025) UK Renal Registry 27th Annual Report – data to 31/12/2023 [internet]. [citeret 29. juni 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ukkidney.org/audit-research/data-permissions/data/radar-database

30. 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.

31. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.

32. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, Carrero J-J, Höijer J, Bottai M, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2019;30(5):866–76.

33. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder C-G, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. BMJ Open. 2014;4(2):e004251.

34. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease. 2025.

35. Wong K, Pitcher D, Braddon F, Downward L, Steenkamp R, Annear N, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. The Lancet. 2024;403(10433):1279–89.

36. Quist SW, Van Loon J, Bakker SJL, Pochopién M, Postma MJ, Paulissen J. Cost-effectiveness of treatment with finerenone in mild to advanced stage chronic kidney disease patients with type 2 diabetes from a societal perspective. bmjph. 2025;3(1):e001288.

37. Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, et al. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. Adv Ther. 2021;38(2):994–1010.

38. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. 2005;11(21):1777–83.

39. Torkilseng EB, Clarke N, Sopina L, Oddershede L, Wolf RT, Lawrance R, et al. Predicting Danish EQ-5D-5L Utilities Based on United Kingdom EQ-5D-3L Utilities for Use in Health Economic Models. PharmacoEconomics Open. 2025;9(3):433–43.

40. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. MDM Policy & Practice. 2023;8(1):23814683231159023.

41. 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.

42. Cohen DE, Lee A, Sibbel S, Benner D, Brunelli SM, Tentori F. Use of the KDQOL-36™ for assessment of health-related quality of life among dialysis patients in the United States. BMC Nephrol. 2019;20:112.

43. NICE. Targeted-release budesonide for treating primary IgA nephropathy. 2026;

44. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. Shimosawa T, red. PLoS ONE. 2016;11(11):e0165675.

45. Ramirez De Arellano A, Baxter G, Dasgupta S, Imperato J. Health Care Resource Utilization and Associated Costs Across Proteinuria and Declining Kidney Function in Patients With IgA Nephropathy: A Retrospective Study in Three European Countries. Kidney Medicine. 2026;8(6):101344.

46. Pollock C, James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Arnold M, Lam CSP, et al. Healthcare resource utilisation and related costs of patients with CKD from the UK: a report from the DISCOVER CKD retrospective cohort. Clin Kidney J. 2022;15(11):2124–34.

47. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Real-world costs of autosomal dominant polycystic kidney disease in the Nordics. BMC Health Serv Res. 2017;17(1):560.

12. Sammensætning af fagudvalg

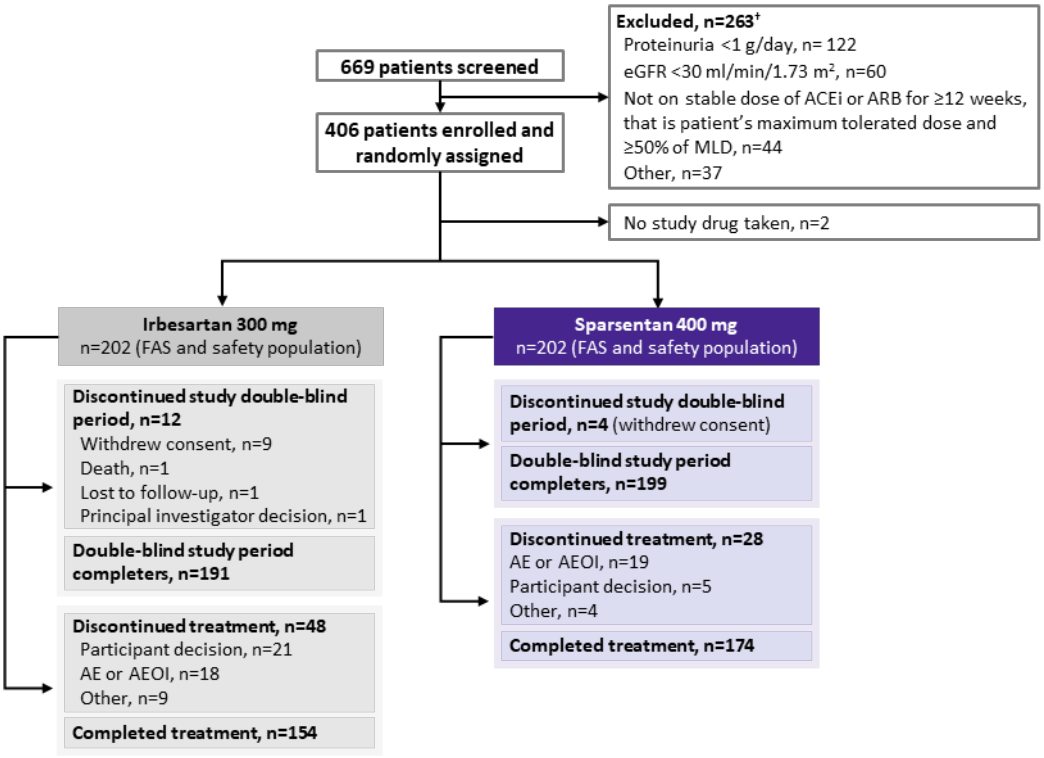
Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme	
Forperson	**Indstillet af**
Cecilie Lyngsø *Forperson*	Lægevidenskabelige Selskaber (repræsenterer også Region Sjælland som medlem)
Medlemmer	**Udpeget af**
Sarah Kelddal *Afdelingslæge*	Region Nordjylland
Dinah Sherzad Khatir *Overlæge*	Region Midtjylland
Michael Dyrehauge Schultz *Speciallæge*	Region Syddanmark
Marianne Camilla Bertelsen (næstforperson) *Ledende overlæge*	Region Hovedstaden
Henrik Horwitz *Overlæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Louise Moreau Kaa *Farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Anni Sørensen *Chefsygeplejerske*	Dansk Sygepleje Selskab
Michael Anthonius Buksti *Patientrepræsentant*	Danske Patienter
Katrine Maigaard *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. november 2026	Godkendt af Medicinrådet.

14. Bilag

14.1 Flowchart



† Counts across reasons for exclusions were not unique, and only the most common reasons are shown.
Abbreviations: ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AE, adverse event; AEOI, adverse event of interest; ARB, angiotensin receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FAS, full analysis set; MLD, maximum labelled dose.
Reference: Application and Rovin et al. (2023).

Figur 14. Flowchart

14.2 Samtidig medicinering

Tabel 41. Samtidig medicinering i PROTECT i den dobbeltblindede periode baseret på ATC-koder

ATC-kode (niveau 2 og 4)	Sparsentan (n = 202), n (%)	Irbesartan (n = 202), n (%)
Immunsuppressiv behandling	8 (4)	10 (5)
Selektive immunsuppressiva	5 (2)	7 (3)
Interleukin-hæmmere	2 (1)	2 (1)
Calcineurin-hæmmere	2 (1)	1 (<1)
Andre	2 (1)	1 (<1)

ATC-kode (niveau 2 og 4)	Sparsentan (n = 202), n (%)	Irbesartan (n = 202), n (%)
RASi*	145 (72)	130 (64)
Angiotensin-II-receptorblokkere (ARB)	98 (49)	80 (40)
ACE-hæmmere	52 (26)	58 (29)
Angiotensin-II-receptorblokkere (ARB) og calciumkanalblokkere	1 (<1)	2 (1)
ACE-hæmmere og calciumkanalblokkere	0	1 (<1)
Caciumkanalblokkere	61 (30)	72 (36)
Dihydropyridinderivater	59 (29)	68 (34)
Andre	4 (1)	6 (3)
Antihypertensiva	20 (10)	33 (16)
Alfa-adrenoreceptor-antagonister	15 (7)	18 (9)
Imidazolinreceptoragonister	6 (3)	12 (6)
Andre	4 (2)	5 (2)
Betablokkere	33 (16)	27 (13)
Alpha- og beta-blokkere	7 (3)	6 (3)
Diuretika		
Sulfonamider	35 (17)	42 (21)
Thiazider	14 (7)	12 (6)
Aldosteronantagonister	3 (1)	8 (4)
Lipidsænkende lægemidler	52 (26)	49 (24)
Statiner	38 (19)	42 (21)
Andre	15 (7)	19 (9)
Systemiske kortikosteroider	36 (18)	42 (21)

ATC-kode (niveau 2 og 4)	Sparsentan (n = 202), n (%)	Irbesartan (n = 202), n (%)
Systemiske antihistaminer	31 (15)	32 (16)
Smertestillende lægemidler	86 (43)	83 (41)
Anilider	78 (39)	70 (35)
Naturlige opiumsalkolider	7 (3)	16 (8)
Andre opioider	10 (5)	12 (6)
Opioider i kombination med andre ikke-opiode analgetika	7 (3)	11 (5)
Andre	19 (9)	18 (8)

* Det var ikke tilladt at modtage RASi – udover studiebehandlingen i komparatorarmen – frem til EOT (uge 110). Den dobbeltblindede periode (baseline til uge 114) inkluder en 4 ugers periode, hvor patienter genoptager standardbehandling (RASi).

14.3 Primært effektmål: uPCR ved uge 36

Ændring i uPCR fra baseline til uge 36

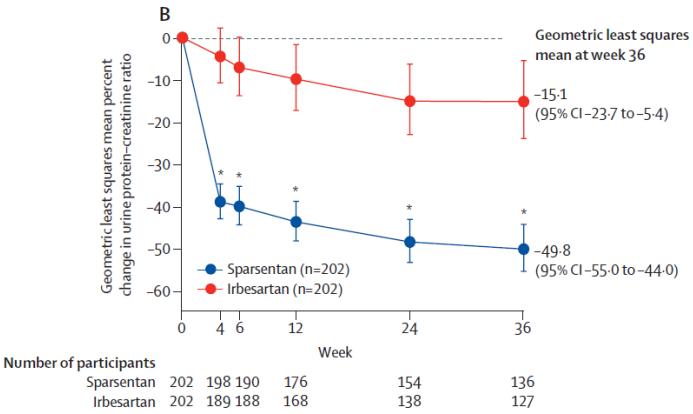
Det primære effektmål i PROTECT-studiet er den procentvise ændring i uPCR fra baseline til uge 36 baseret på geometriske LS-gennemsnit. Data er analyseret ved en mixed model for repeated measures (MMRM). Data cut-off for den primære analyse er 1. august 2021.

Tabel 42. Ændring i uPCR fra baseline til uge 36

Effektmål	Sparsentan (n=202)	Irbesartan (n=202)	Forholdet mellem geometriske LS-gennemsnit/ differens
uPCR			
Procentvis ændring fra baseline i uPCR (g/g) ved 36 uger, geometrisk LS-gennemsnit *Population: PAS**	-49,8 %	-15,1 %	0,59 (95 % CI: 0,51;0,69)

*PAS-populationen er analyseret ud fra de samme kriterier som FAS-populationen, men er baseret på et tidligere data cut (1. august 2021).

Af Tabel 42 fremgår det, at ændringen i uPCR fra baseline til uge 36 var størst i sparsentan-armen. Den procentvise ændring fra baseline var -49,8 % i sparsentan-armen og -15,1 % i irbesartan-armen med en ratio mellem geometriske LS-gennemsnit på 0,59 (95 % CI: 0,51;0,69) i FAS-populationen.



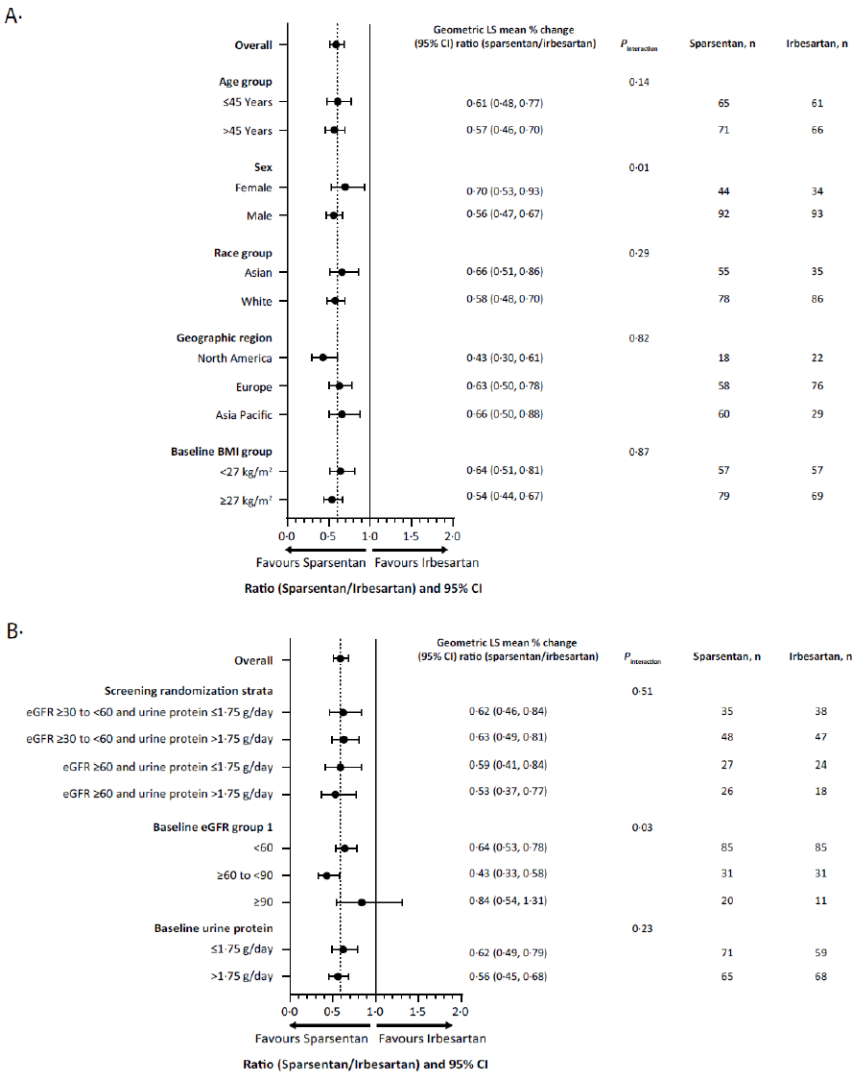
Figur 15. Forskel i uPCR fra baseline til uge 36

Af Figur 15 fremgår det ligeledes, at der hurtigt sker et større fald i sparsentan-armen end i irbesartan-armen, der allerede kan ses ved første måling efter 4 uger. Kurverne holder sig adskilt frem til uge 36.

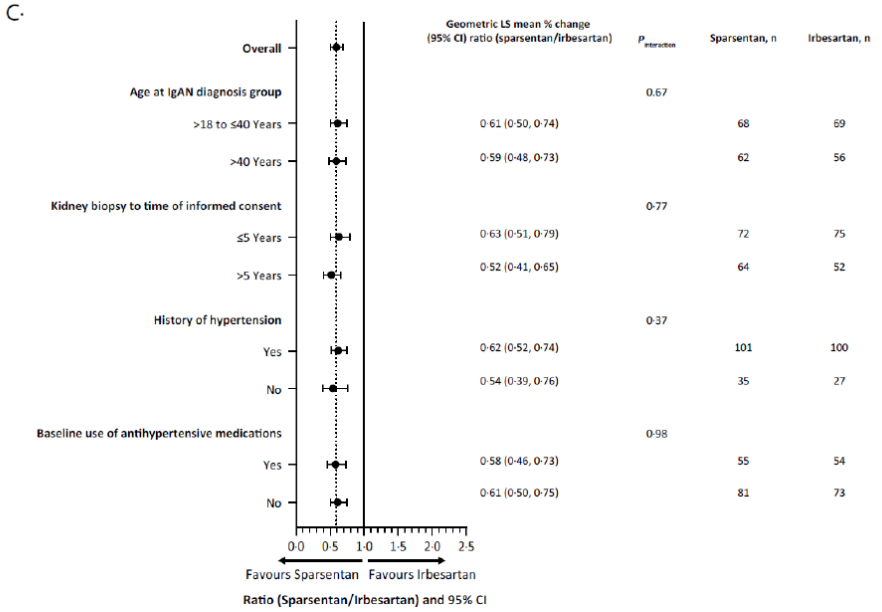
Resultaterne fra de forskellige subgruppeanalyser i PROTECT-studiet er overordnet sammenlignelige og sparsentan viste konsekvent større reduktion i uPCR end irbesartan [17]. EMA har udført sensitivitetsanalyser, der ligeledes ikke viser nogen større forskelle mellem subgrupper [2]. Subgruppe og sensitivitetsanalyser kan ses i bilag (afsnit 14.4).

14.4 Subgruppeanalyser og sensitivitetsalyser i PROTECT

Subgruppeanalyser for uPCR ved uge 36:
Ændring fra baseline for A) demografiske subgrupper, B) baseline eGFR og proteinuri samt C) baseline for IgA nefropati og subgrupper baseret på kliniske karakteristika [17]



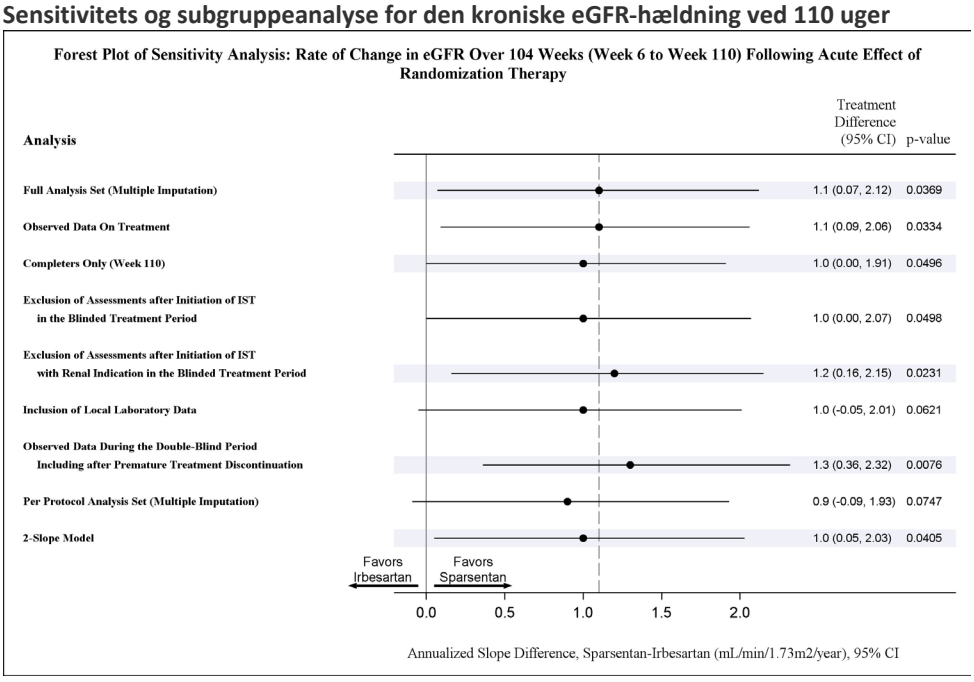
Figur 16.



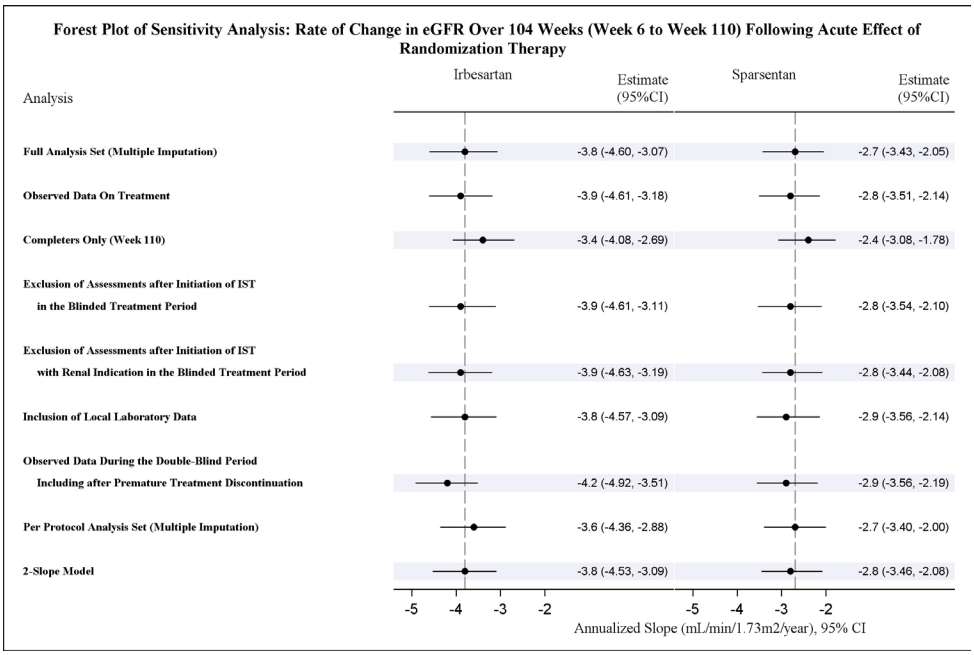
CI=confidence interval. LS=least squares. MMRM=mixed model repeated measures. UP/C=urine protein/creatinine ratio. UP/C is based on 24-hour urine samples.
eGFR values are given in mL/min/1·73 m^2. MMRM with observed data while on treatment in the primary analysis set was used for subgroup analyses (n's reported for the subgroups analysis reflect the number of participants with UP/C values at Week 36; total n equals 263 with n=136 sparsentan and n=127 irbesartan). Geometric LS mean percent change from baseline in UP/C ratios (sparsentan/irbesartan) are shown.

Figur 17.

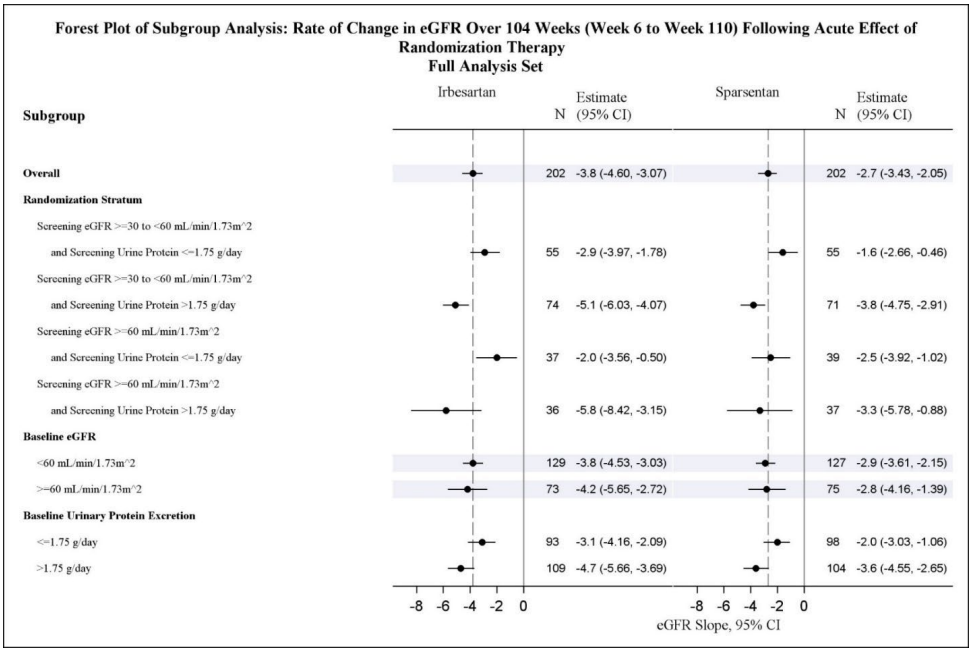
Sensitivitets og subgruppeanalyse for den kroniske eGFR-hældning ved 110 uger



Figur 18.

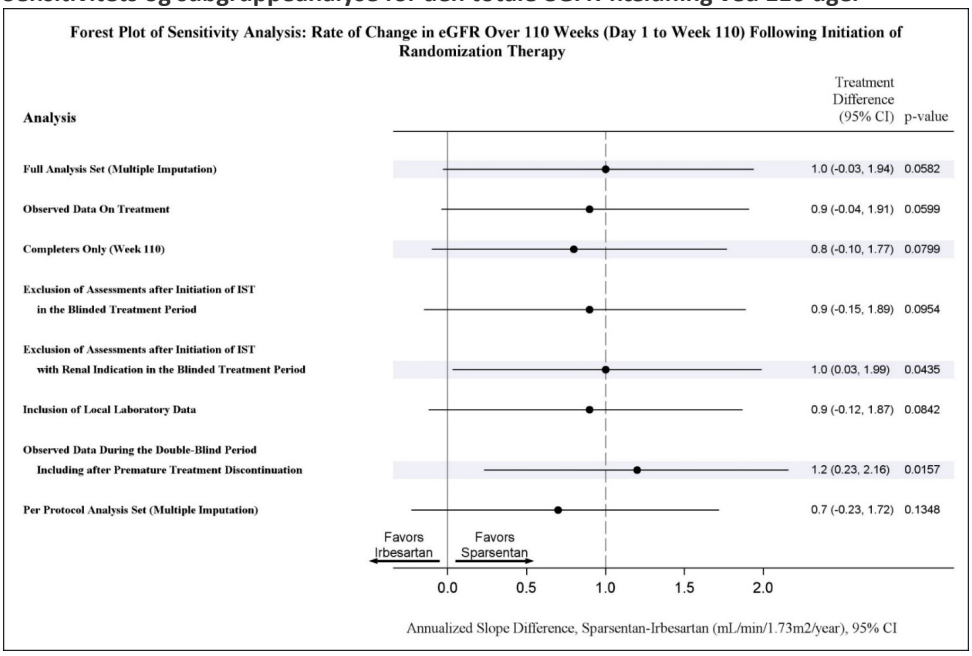


Figur 19.

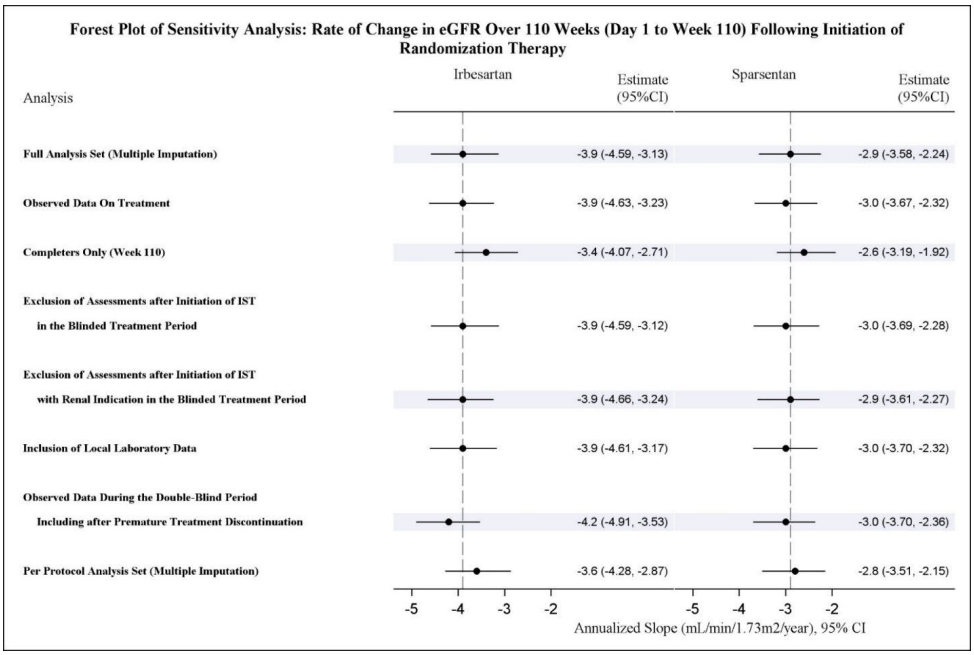


Figur 20.

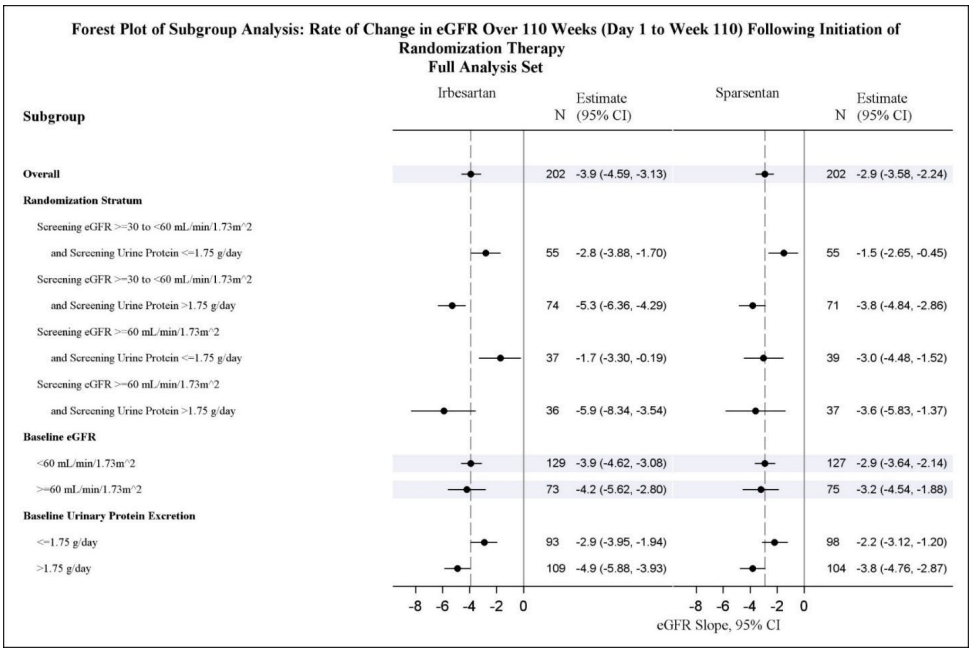
Sensitivitets og subgruppeanalyse for den totale eGFR-hældning ved 110 uger



Figur 21.



Figur 22.



Figur 23.

14.5 Ikke-randomiserede studier

Nedenfor uddybes metodebeskrivelser fra studier, der undersøger effekten af i kombinationen af sparsentan og SGLT2i i single-arm studier eller real world evidence.

SPARTACUS

SPARTACUS er et fase-II studie designet til at undersøge effekt og sikkerhed af sparsentan i patienter med IgaN, som er i risiko for progression til nyresvigt på trods af stabil behandling med både RASi og SGLT2i minimum 12 uger før indrullering i studiet.

SPARTACUS er et 28 uger open-label, multicenter studie, der undersøger effekt og sikkerhed af sparsentan tilføjet til stabil behandling med SGLT2i for patienter med IgAN, der er i risiko for sygdomsprogression. Patienter inkluderet i studiet havde IgAN verificeret med biopsi, en urinalbumin-kreatininratio (uACR) på ≥ 0,3 g/g samt en eGFR på ≥ 25 mL/min/1,73 m^2 på trods af stabil SGLT2i og maksimalt tolereret dosis af RASi i ≥ 12 uger.

Det primære effektmål inkluderede ændring i uACR fra baseline til uge 24. Sekundære effektmål inkluderede ændring i uACR, uPCR, eGFR og blodtryk ved hvert besøg samt uønskede hændelser [14].

Real world evidence

Schanz et al. 2024 er et lille real world evidence studie fra Tyskland baseret på 23 patienter, der var inkluderet i et *Managed Access Program*, der startede i november 2023 og løb frem til sparsentan fik markedsføringstilladelse.

De væsentligste inklusionskriterier for deltagelse inkluderede maksimalt tolereret dosis af RASi i mindst 3 måneder før inklusion, en eGFR på ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 og et uPCR > 0,75 g/g, et gennemsnitligt blodtryk på ≥ 100/60 og ≤ 160/100 mmHg i siddende stilling og ≥ 18 år. Dertil var det et inklusionskriterie i analysen, at patienterne havde været på stabil behandling med SGLT2i i mindst 3 måneder. Patienterne havde dermed – inden opstart af sparsentan – modtaget stabil behandling med RASi og SGLT2i i mindst 12 uger. Patienterne følges i op til 22 uger.

Effektmålene i studiet inkluderede ændring i uPCR, partiel/komplet proteinuri, andel med reduktion i proteinuri > 30 % og 50 %, eGFR og blodtryk [16].

PROTECT-OLE
PROTECT-OLE var et *open-label*, enkelt-armet forlængelsesstudie af PROTECT for patienter, der har fuldført den dobbeltblindede periode, hvor hele populationen modtog behandling med sparsentan uanset hvilken gruppe patienterne tidligere havde været randomiseret til i PROTECT. Efter afslutningen af den dobbeltblindede periode gennemgik deltagerne i PROTECT en periode på 4 uger, hvor de modtog vanlig behandling (uge 111-114). Baseline for PROTECT-OLE er uge 114 og studiet løber frem til uge 270 (3 år fra baseline for PROTECT-OLE). Analysen, der præsenteres i vurderingen er en subpopulation af de patienter, der i tillæg til behandling med sparsentan opstarter SGLT2i i løbet af PROTECT-OLE.

De væsentligste effektmål inkluderer absolut og procentvis ændring i uPCR og eGFR fra uge 114 ved hvert besøg [15].

14.6 Alvorlige uønskede hændelser

Tabel 43. Alvorlige uønskede hændelser i den dobbeltblindede periode af PROTECT-studiet

Adverse events	Intervention (N=202)		Comparator (N=202)	
	Number of patients with adverse events	**Number of adverse events**	**Number of patients with adverse events**	**Number of adverse events**
Subjects With Any Serious TEAEs[a]	75 (37%)	110	71 (35%)	107
Infections and Infestations	50 (25%)	53	44 (22%)	50
COVID-19	42 (21%)	44	38 (19%)	41
Appendicitis	1 (<1%)	1	2 (1%)	2

Adverse events	Intervention (N=202)		Comparator (N=202)	
COVID-19 pneumonia	1 (<1%)	1	2 (1%)	2
Cellulitis	1 (<1%)	1	2 (1%)	2
Renal and Urinary Disorders	13 (6%)	15	14 (7%)	18
CKD	6 (3%)	8	6 (3%)	6
Acute kidney injury	4 (2%)	4	1 (<1%)	1
IgA nephropathy	1 (<1%)	1	2 (1%)	2
Proteinuria	1 (<1%)	1	2 (1%)	4
Nervous System Disorders	5 (2%)	5	3 (1%)	3
Dizziness	2 (1%)	2	1 (<1%)	1
Gastrointestinal Disorders	5 (2%)	8	2 (1%)	2
Injury, Poisoning and Procedural Complications	2 (1%)	3	5 (2%)	6
Meniscus injury	1 (<1%)	2	2 (1%)	2
Cardiac Disorders	2 (1%)	2	3 (1%)	7
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (1%)	3	3 (1%)	3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (1%)	2	3 (1%)	3
Neoplasms Benign, Malignant & Unspecified (including cysts/polyps)	3 (1%)	3	2 (1%)	2
Prostate cancer	1 (<1%)	1	1 (<1%)	1

Adverse events	Intervention (N=202)		Comparator (N=202)	
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (2%)	4	1 (<1%)	1
Malaise	2 (1%)	2	0	0
Investigations	1 (<1%)	1	3 (1%)	3
Blood creatine increased	1 (<1%)	1	1 (<1%)	1
Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions	1 (<1%)	1	2 (1%)	2
Abortion spontaneous	1 (<1%)	1	1 (<1%)	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (1%)	3	1 (<1%)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	2 (1%)	2	1 (<1%)	1
Vascular Disorders	1 (<1%)	1	2 (1%)	2
Psychiatric Disorders	1 (<1%)	2	1 (<1%)	1

14.7 EQ-5D-5L

EuroQol 5-Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-5L indekset og EQ VAS. EQ-5D-5L indekset evaluerer patientens selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet inden for følgende fem dimensioner:

- Bevægelighed
- Personlig pleje
- Sædvanlige aktiviteter
- Smerte/ubehag
- Angst/depression.

Hver dimension har 5 niveauer fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). Skalaen EQ VAS angiver patienternes generelle helbredstilstand på besvarelsestidspunktet på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst).

EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patientens generelle opfattelse af deres egen livskvalitet, mens EQ-5D-5L indekset måler livskvaliteten inden for hver af de fem dimensioner

EQ-5D-5L kan anvendes som et præferencebaseret instrument, hvor respondentens svar på de fem dimensioner omregnes til en samlet indeksværdi (nytteværdi) ved hjælp af præferencevægte, hvor 1 svarer til fuld helbredstilstand og 0 til død, mens negative værdier repræsenterer helbredstilstande vurderet som værre end død. Præferencevægtene er ideelt set baseret på den danske befolknings vurdering af forskellige helbredstilstande.

14.8 EQ-5D-3L

EuroQol 5-Dimension 3 Level (EQ-5D-3L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-3L indekset og EQ VAS. EQ-5D-3L indekset evaluerer patientens selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet inden for følgende fem dimensioner:

- Bevægelighed
- Personlig pleje
- Sædvanlige aktiviteter
- Smerte/ubehag
- Angst/depression.

Hver dimension har tre niveauer: ingen påvirkning, moderat påvirkning og stærk påvirkning. Skalaen EQ-VAS angiver patienternes generelle helbredsrelaterede livskvalitet på besvarelsestidspunktet på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst).

EQ-VAS og EQ-5D-3L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patientens generelle opfattelse af deres egen livskvalitet, måler EQ-5D-3L indekset livskvaliteten for hver af de fem dimensioner.

EQ-5D-3L kan anvendes som et præferencebaseret instrument, hvor respondentens svar på de fem dimensioner omregnes til en samlet indeksværdi (nytteværdi) ved hjælp af præferencevægte, hvor 1 svarer til fuld helbredstilstand og 0 til død, mens negative værdier repræsenterer helbredstilstande vurderet som værre end død. Præferencevægtene er ideelt set baseret på den danske befolknings vurdering af forskellige helbredstilstande [47].

14.9 Ansøgers omkostningsestimater ifm. sygdomshåndtering

Tabel 44. Ansøgers omkostningsestimater for CKD-stadier og uPCR-niveauer baseret på Ramirez et al (2026) [45]

Stadie og aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning
uPCR <0.44 g/g, CKD1/2: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	2.861 DKK
uPCR <0.44 g/g, CKD3: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	7.336 DKK
uPCR <0.44 g/g, CKD4: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	16.398 DKK
uPCR 0.44-<0.88 g/g, CKD1/2: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	6.141 DKK
uPCR 0.44-<0.88 g/g, CKD3: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	15.747 DKK
uPCR 0.44-<0.88 g/g, CKD4: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	35.200 DKK
uPCR 0.88-<1.76 g/g, CKD1/2: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	10.219 DKK
uPCR 0.88-<1.76 g/g, CKD3: **Ikke-specificeret sygdomshåndtering**	Hver 3. måned	26.204 DKK
uPCR 0.88-<1.76 g/g, CKD4: Ikke-specificeret sygdomshåndtering	Hver 3. måned	58.573 DKK
uPCR ≥1.76 g/g, CKD1/2: Ikke-specificeret sygdomshåndtering	Hver 3. måned	24.797 DKK
uPCR ≥1.76 g/g, CKD3: Ikke-specificeret sygdomshåndtering	Hver 3. måned	63.586 DKK
uPCR ≥1.76 g/g, CKD4: Ikke-specificeret sygdomshåndtering	Hver 3. måned	142.134 DKK

Stadie og aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning
Præ-RRT: Ikke-specificeret sygdomshåndtering	Hver 3. måned	138.748 DKK

Omkostningsestimaterne er konverteret til danske kroner af ansøger.

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk