

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Sibnaya (kaliumcitrat/kalium- vätekarbonat)

## Utvärderad indikation

Behandling av distal renal tubulär acidosis (dRTA) hos vuxna, ungdomar och barn från ett års ålder.

## Förslag till beslut

Avslag

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Sibnaya
Aktiv substans	Kaliumcitrat/kaliumvätekarbonat
ATC-kod	A12BA30
Beredningsform	Depotgranulat i dospåse
Företag	FrostPharma
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-03-23
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Distal renal tubular acidosis (dRTA)
Sjukdomens svårighetsgrad	Ej bedömt
Relevant jämförelsealternativ	Kajos och/eller natriumbikarbonat utifrån patientens behov
Antal patienter i Sverige	102–132 stycken varav 38-48 barn (företagets uppgifter)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Sibnaya	8 mEq	60 dospåsar	1416,00	1490,57
Sibnaya	24 mEq	60 dospåsar	4248,00	4379,21

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Emin Ekström (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska expert: Peter Bárány docent och överläkare. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3112/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
www.tlv.se

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### Förslag till beslut **Avslag**

- Distal renal tubulär acidosis (dRTA) är en sjukdom där njurarna inte klarar av att utsöndra syra ur kroppen genom urinen tillräckligt väl. Detta gör att syra ansamlas i blodet, vilket leder till en rad symtom, däribland hörsel- och tillväxtproblem, kräkningar, njursten, diarré, avsaknad av aptit, törst och stora urinmängder. Sjukdomen leder också till att kaliumnivåerna i blodet sjunker, vilket kan leda till muskelsvaghet och förlamning.
- Sibnaya är indicerat för behandling av distal renal tubulär acidosis (dRTA) hos vuxna, ungdomar och barn från ett års ålder.
- Sibnaya innehåller en kombination av två salter, kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat i form av ett depotgranulat. Eftersom kombinationen tillför alkaliska salter och innehåller kalium neutraliserar den överskott av syra i blodet och återställer kaliumnivåerna, och lindrar på så sätt sjukdomssymtomen. Beredningsformen innebär att den aktiva substansen får en långsam frisättning i kroppen och att läkemedlet inte behöver tas lika ofta som läkemedel utan depotberedning.
- Företaget ansöker om en begränsad subvention för Sibnaya som en alternativ behandling av barn med ärftlig dRTA när gängse standardterapi inte fungerar.
- Sibnaya (ADV7103) har tidigare förskrivits på licens för patienter med dRTA. Enligt företagets uppgifter har i dagsläget 6–8 barn en pågående licensförskrivning. TLV bedömer att licensförskrivningen visar på att det finns barn som är i behov av ytterligare behandlingsalternativ än den idag tillgängliga standardbehandlingen, något som även bekräftas av TLV:s kliniska expert. TLV bedömer mot denna bakgrund att den förmånsbegränsning som företaget ansöker om återspeglar en urskiljbar patientgrupp i klinisk praxis och att en förmånsbegränsning i enlighet med företagets ansökan är ändamålsenlig.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Sibnaya på gruppnivå utgörs av standardbehandling som för den ansökta patientpopulationen innebär en suboptimal behandling med Kajos och/eller natriumbikarbonat.
- TLV bedömer, i likhet med EMA, att det är oklart om det finns en effektfördel för behandling med Sibnaya över standardbehandling som utgjordes av en rad olika alkaliseringande behandlingar, däribland kaliumcitrat och natriumbikarbonat.
- TLV bedömer att de studier som företaget också har inkommit med som rör långtidsuppföljning av patienter på standardbehandling, livskvalitet samt tillväxten hos barn inte tillför något ytterligare stöd för antagandet om Sibnayals effektfördel mot standardbehandling.
- Osäkerheterna i det kliniska underlag som företaget har inkommit med är så pass stora att TLV gör bedömningen att det inte är visat att det föreligger en effektfördel för Sibnaya vid behandling av dRTA jämfört mot standardbehandlingarna. Då det finns en biologisk rimlighet utgår TLV därför i stället från ett antagande om att effekten mellan behandlingarna är jämförbar.
- TLV bedömer därför att företagets hälsoekonomiska analys som utgår från en effektfördel för Sibnaya inte är rimlig.

- TLV presenterar i stället en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya och Kajos och/eller natriumbikarbonat.
- Kostnaden för Sibnaya överstiger kostnaden för de relevanta jämförelsealternativen i samtliga ålders och viktkategorier.
- Osäkerheten i resultaten är låg eftersom den inkrementella kostnadsskillnaden består i samtliga ålders och viktkategorier.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Sibnaya inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>2</b>
2.1	Distal renal tubulär acidosis .....	2
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>12</b>
3.1	Effektmått.....	12
3.2	Kostnader och resursutnyttjande i TLV:s kostnadsjämförelse .....	13
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>15</b>
4.1	TLV:s grundscenario .....	15
4.2	Budgetpåverkan.....	16
4.3	Samlad bedömning av resultaten .....	16
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>17</b>
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	17
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>17</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	17
6.2	Författningstext m.m. ....	18
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>21</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>22</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	22

# 1 Bakgrund

---

Läkemedel som motsvarar Sibnaya, har sedan 2018 skrivits ut på licens. Ett licensläkemedel ingår per automatik i högkostnadsskyddet men TLV har inte utvärderat om kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan av läkemedlet.

I april 2021 beviljades Sibnaya europeiskt marknadsgodkännande genom den centrala proceduren. I och med detta kan Sibnaya ersätta de licensläkemedel som idag används i Sverige. För att patienter som redan behandlas med sådana licensläkemedel inte ska stå utan subventionerad behandling kan TLV besluta om tillfällig subvention för ett godkänt läkemedel som ersätter dessa. Den tillfälliga subventionen gäller under den tid TLV utreder om kostnaden för behandling med det godkända läkemedlet är rimlig i förhållande till nyttan.

I september 2022 ansökte företaget som marknadsför Sibnaya om subvention och samtidigt om tillfällig subvention för läkemedlet hos TLV.

Mot denna bakgrund beslutade TLV att Sibnaya ska vara tillfälligt subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet för patienter som redan behandlas med Sibnaya eller ett licensläkemedel som kan ersättas av Sibnaya (dnr 3237/2022).

Beslutet gäller från och med den 5 oktober 2022. I samband med att TLV beslutar om subvention för Sibnaya ska det tidsbegränsade beslutet upphöra att gälla och antingen ersättas av ett beslut om subvention eller ett avslagsbeslut om att läkemedlet inte kommer att subventioneras. Den tillfälliga subventionen kan även upphöra om företaget som ansökt om subvention drar tillbaka ansökan.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Distal renal tubulär acidosis

Njurarna har många viktiga uppgifter varav en är att upprätthålla en korrekt syra-bas-balans i blodet. Detta sker genom återupptag av bikarbonat från blodet och utsöndring av syra genom urinen. Renal tubulär acidosis (RTA) är en sällsynt njursjukdom där denna balans rubbats på grund av njurarnas oförmåga att avlägsna syra ur kroppen genom urinen tillräckligt väl. Det är en progressiv sjukdom som obehandlad kan leda till kronisk njursjukdom. Det finns olika former av RTA, där den vanligaste är distal renal tubulär acidosis (dRTA, även kallad typ 1 RTA), där kalciumhalten i urinen dessutom ökar. 2017 uppskattades dRTA påverka cirka 2,1 av 10 000 personer i EU. Det motsvarade då 108 000 patienter, baserat på en befolkning i EU, Norge, Island och Liechtenstein på 515 700 000 (data från Eurostat 2017) [1].

dRTA kan vara av ärftligt ursprung (primär dRTA), en form som vanligtvis uppträder i barn- domen, eller vara förvärvad (sekundär dRTA), och vanligtvis debuterar hos vuxna individer. Den ärftliga formen uppträder i olika svårighetsgrader där allvarigare sjukdom ofta är förknippad med hörselnedsättning. Hittills har man kopplat mutationer i fem olika gener till den ärftliga formen [2]. När det gäller den förvärvade formen av sjukdomen finns samband med autoimmuna sjukdomar så som Sjögrens syndrom och SLE (systematisk lupus erythematosus) men de patofysiologiska mekanismerna bakom detta samband är okända. Prevalensen av dRTA hos patienter med Sjögrens syndrom uppskattas till 5–25 procent [3].

Avsaknaden av bikarbonatets buffrande funktion tillsammans med den otillräckliga syraut- söndringen genom urinen leder till en vätejonansamling i blodet, en så kallad acidosis eller me- tabolisk acidosis. Rapporterat pH i blodet hos patienter med dRTA varierar mellan 6,7 och 7,4 och bikarbonatnivåer mellan 5 och 20 mmol/l [4].

Ansamlingen av syra i blodet buffras huvudsakligen av bikarbonat och fosfat som frisätts från skelettet och detta leder även till en kalciumfrisättning. Detta tillsammans med ett försämrat återupptag av kalcium i njurarna vid acidosis, resulterar i hyperkalcemi (kalciumförlust genom urinen). Obehandlad eller otillräcklig behandling av dRTA kan leda till förkalkning av njurväv- nad (nefrokalcinosis), njursten och kronisk njursvikt som i värsta fall kan leda till behov av dialys och transplantation. Kalkbristen som uppstår kan även leda till skelettförändringar, benbrott samt tillväxtproblem hos barn. Ett korrekt pH-värde i blodet är också viktigt för frisättning av tillväxthormon, framför allt på natten då frisättningen är som högst. Tillväxten hos barn kan därför även hämmas på grund av en minskad frisättning av tillväxthormon. dRTA kan också leda till att kaliumnivåerna i blodet sjunker, så kallad hypokalemi, vilket kan ge muskelsvaghet och förlamning hos patienter som drabbas. Andra vanliga symtom hos patienter med dRTA är kräkningar, diarré, avsaknad av aptit, törst och stora urinmängder (polyuri) [4].

Sammantaget, obehandlad eller felbehandlad har dRTA stor påverkan på patientens välbefin- nande eftersom sjukdomen kan leda till nedsatt njurfunktion, försvagad muskelstyrka, påver- kan på benstrukturen samt leda till kortväxta vuxna.

### 2.2 Läkemedlet

Sibnaya innehåller de aktiva substanserna kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat.

#### 2.2.1 Indikation

Sibnaya är avsett för behandling av distal renal tubulär acidosis (dRTA) hos vuxna, ungdomar och barn från ett års ålder.



## 2.2.2 Verkningsmekanism

Sibnaya är en fast doskombination av kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat (även kallat kaliumbikarbonat) som depotgranulat<sup>1</sup>.

De farmakologiska egenskaperna är direkt kopplade till förmågan hos kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat att bevara syra-bas-balansen. Båda substanserna verkar som alkaliserande medel och buffrar den metaboliska acidosen genom att neutralisera överskottet av syra i blodet. Sibnaya tillhandahåller även en kaliumkälla för att korrigera hypokalemi. Dessutom verkar citrat som ett kalciumbindande medel.

## 2.2.3 Dosering/administrering

### Dosering

Sibnaya finns som depotgranulat som tas genom munnen och är receptbelagt. En depotberedning innebär att den aktiva substansen i Sibnaya frisätts långsamt under några timmar efter att läkemedlet tagits. Startdosen beror på patientens ålder och vikt och ökas gradvis till den optimala dosen som ger tillräcklig kontroll över syra- och kaliumkoncentrationerna i blodet.

När alkaliserande behandling påbörjas ska den dagliga startdosen som anges nedan för varje åldersgrupp användas och stegvis titreras för att uppnå den optimala dos som ger tillräcklig metabolisk acidoskontroll, baserat på bikarbonatnivåerna i plasma.

- Vuxna: inled med 1 milliekvivalenter<sup>2</sup> (mEq)/kg/dag, med en maximal stegvis ökning/minskning på 0,5 mEq/kg/dag till optimal dos
- Ungdomar från 12 år: inled med 1 mEq/kg/dag, med en maximal stegvis ökning/minskning på 1,0 mEq/kg/dag till optimal dos
- Barn från 4 till 11 år: inled med 2 mEq/kg/dag, med en maximal stegvis ökning/minskning på 1,5 mEq/kg/dag till optimal dos
- Barn från 1 till 3 år: inled med 4 mEq/kg/dag, med en maximal stegvis ökning/minskning på 1,5 mEq/kg/dag till optimal dos

Maximal dos, oavsett åldersgrupp, är antingen 10 mEq/kg/dag eller en total daglig dos på 336 mEq, utifrån det alternativ som är lägst.

### Administrerings sätt

Sibnaya måste tas oralt och sväljs med ett stort glas vatten alternativt i små mängder mjuk mat (t.ex. fruktpuré, yoghurt). Den fullständiga dosen granulat per intag kan sväljas i flera mindre portioner om så behövs, men hela innehållet i varje dospåse måste intas. Doserna ska helst tas under en måltid

Den totala dagliga dosen administreras två gånger om dagen, vanligtvis med tolv timmars mellanrum.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns ingen botande behandling för patienter med dRTA. Behandlingen går enbart ut på att behandla symtomen som uppkommer. Det primära syftet med behandling är att korrigera den metabola acidosen och andra biokemiska rubbningar som uppstår med avsikt att undvika hämmad tillväxt, rakit, benvävsuppmjukningar, njursten och njurförkalkning. Behandlingen ges för att bibehålla en bikarbonatkoncentration i serum på >20mEq/l hos spädbarn och >22mEq/l hos barn och vuxna.

<sup>1</sup> Ett depotgranulat är tillverkat på ett sätt som gör att det verksamma ämnet löses ut lite i taget. På så sätt får man en jämn och långvarig effekt av läkemedlet med så lite biverkningar som möjligt.

<sup>2</sup> mEq: en enhet för alkalinitet

## **Behandling av barn som inte erhåller normala bikarbonatnivåer med standardbehandling**

Flera alkaliserande salter har godkänts inom EU för indikationer som omfattar behandling av de symtom och konsekvenser som uppträder vid dRTA, men inget av dem är specifikt indicerat för patienter med dRTA och inga nationella eller regionala riktlinjer för behandling av dRTA finns i Sverige. TLV:s kliniska expert anger att klinisk praxis i Sverige bygger på de rekommendationer som det europeiska nätverket ERKnet/ESPN sammanställt och innebär en korrigering av acidosen med bikarbonat eller citrat i olika kombinationer [4]. Experten anger vidare att vid behandling av dRTA försöker behandlande läkare/sjuksköterskor trappa upp doseringar och provar olika kombinationer, inklusive licenspreparat och extempore beredningar, för att nå uppsatta målvärden. Detta kan få till följd att patienten erhåller högsta tolererbara dos men ändå inte uppnår målvärdet vilket innebär en suboptimal behandling för patienten. Enligt TLV:s expert utgörs standardbehandling för barn av flytande APL-beredningar av natrium-/kaliumcitrat och natriumvätekarbonat för små barn och för äldre barn Kajos och Natriumbikarbonat samt även Urocit på licens.

### **2.3.2 Jämförelsealternativ**

Företagets subventionsansökan avser en begränsad patientpopulation, barn med hereditär<sup>3</sup> dRTA när gängse standardterapi inte fungerar.

Företaget uppger i sin ansökan att det idag inte finns några godkända läkemedel för behandling av genetisk och förvärvad dRTA. Företaget uppger vidare att den vanligaste produkten som används i brist på något annat godkänt och beprövat alternativ är extemporeläkemedlet ”Kaliumcitrat-natriumcitrat APL Oral solution 100mg/ml + 100mg/ml”. I vissa fall används kaliumcitratlösningen Kajos 33mg (0,85mmol) kalium/ml även om det saknas en godkänd indikation för detta.

Företaget anger att Kajos och bikarbonatabletter utgör relevanta jämförelsealternativ till behandling med Sibnaya för den ansökta patientpopulationen. Företaget motiverar detta med att TLV tidigare bedömt att Kajos och/eller natriumbikarbonat utgör tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Sibnaya för hela den godkända patientpopulationen.

### **TLV:s diskussion**

Det finns idag inga godkända läkemedel med indikationen dRTA. Det finns inte heller några nationella eller regionala riktlinjer för behandling av dRTA i Sverige men enligt TLV:s kliniska expert används bikarbonat eller citrat i olika kombinationer och doser.

TLV:s kliniska expert bekräftar att det finns barn som inte uppnår målvärden för bikarbonatnivåer i blodet med de idag tillgängliga behandlingsalternativen och anger även att för många barn varierar tolerabilitet och effekt av de behandlingar som finns. Tolerabilitet är viktigt för att behandlingen ska fungera hos barn och det finns en stor individuell variation. Standardbehandling för den ansökta patientpopulationen, som för dessa patienter innebär en suboptimal behandling, utgörs enligt TLV:s expert oftast av flytande APL-beredningar av natrium-/kaliumcitrat och natriumvätekarbonat för små barn och för äldre barn och vuxna Kajos, natriumbikarbonat samt licenspreparatet Urocit.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2 punkt 3), bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige *tillgängliga* och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Relevant jämförelsealternativ kan enligt de allmänna råden i särskilda situationer utgöras av läkemedel som inte har samma indikation som det aktuella läkemedel som utvärderas av TLV.

---

<sup>3</sup> ärftlig

Med tillgänglighet menas att ett läkemedel ska vara tillgängligt även när den nya produkten börjar säljas på marknaden. Introduktionen av den nya behandlingen Sibnaya innebär att förskrivning av extemporeläkemedel för de aktuella patienterna på gruppnivå inte längre kommer att vara aktuellt, då det kliniska behovet (att normalisera bikarbonatnivåerna i blodet) hos patientgruppen uppfylls av ett godkänt läkemedel. Extemporeprodukter bedöms därför inte utgöra ett relevant jämförelsealternativ i nu aktuell ansökan. Inte heller licenspreparatet Urocit bedöms utgöra relevant jämförelsealternativ utifrån samma resonemang om tillgänglighet som gäller för extemporeläkemedel.

Kajos och natriumbikarbonat kan, enligt TLV:s kliniska expert, ges var och en för sig samt i kombinationer och i olika doser för att uppnå önskade bikarbonatnivåer i blodet. Natriumbikarbonat har indikationen behandling av acidosis, för alkalisering av urin, vilket visserligen inte avser indikationen för själva sjukdomen dRTA, utan i stället avser behandling av de symptom som sjukdomen ger upphov till. Kajos däremot saknar helt indikationen för både dRTA och behandling av de symptom som sjukdomen genererar. Kajos innehåller dock den aktiva substansen kaliumcitrat, vilket ingår i den extemporeprodukt som patienterna med dRTA enligt TLV:s expert behandlas med. Kaliumcitrat är vidare en välbeprövad substans som rekommenderas som behandling i internationella rekommendationer och som används i stor utsträckning vid alkaliserande behandling vid dRTA [2]. Användningen av både natriumbikarbonat och kaliumcitrat är förenade med låga kostnader och substanserna antas av TLV utgöra kostnadseffektiva behandlingsalternativ.

Mot bakgrund av detta bedömer TLV att för barn upp till 18 år, på gruppnivå, utgör standardbehandlingen Kajos och/eller natriumbikarbonat relevant jämförelsealternativ till Sibnaya.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Sibnaya kan utgöra ett behandlingsalternativ för barn som inte uppnår rekommenderade behandlingsmål med dagens standardbehandling. TLV bedömer att för barn upp till 18 år, utgör standardbehandlingen Kajos och/eller natriumbikarbonat på gruppnivå relevant jämförelsealternativ till Sibnaya.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV har inte bedömt svårighetsgraden i aktuellt ärende eftersom detta inte påverkar TLV:s bedömning huruvida läkemedlet uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen till det ansökta priset eller ej.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Effekten och säkerheten av Sibnaya vid behandling av barn och vuxna (sex månader till 55 år) med dRTA har utvärderats i en fas II/III studie, B21CS [5], samt en uppföljande förlängningsstudie, B22CS [6], se sammanfattande tabell nedan. Dessa studier ligger till grund för marknadsgodkännandet av produkten. I de kliniska studierna omnämns studieläkemedlet som ADV7103, som utgörs av ett depotgranulat med en fast doskombination av kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat, som nu marknadsförs under varunamnet Sibnaya. I detta avsnitt om klinisk effekt och säkerhet kommer de aktiva substanserna som utvärderades i studierna benämnas som Sibnaya för att tydligt särskilja prövningsläkemedlet från standardbehandlingen.

Tabell 1 Sammanfattning över pivotala studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
B21CS [5]	Fas II/III, multicenter, öppen, sekventiell, non-inferiority studie	Sibnaya, 2 x optimal dos*/dag (aktiv behandling)	Patienter 6 månader till och med 55 år.	Den relativa effekten för korrigerad av metabol acidosis, utvärderad genom bikarbonatnivån i blodet vid <i>steady state</i> , vid behandling med

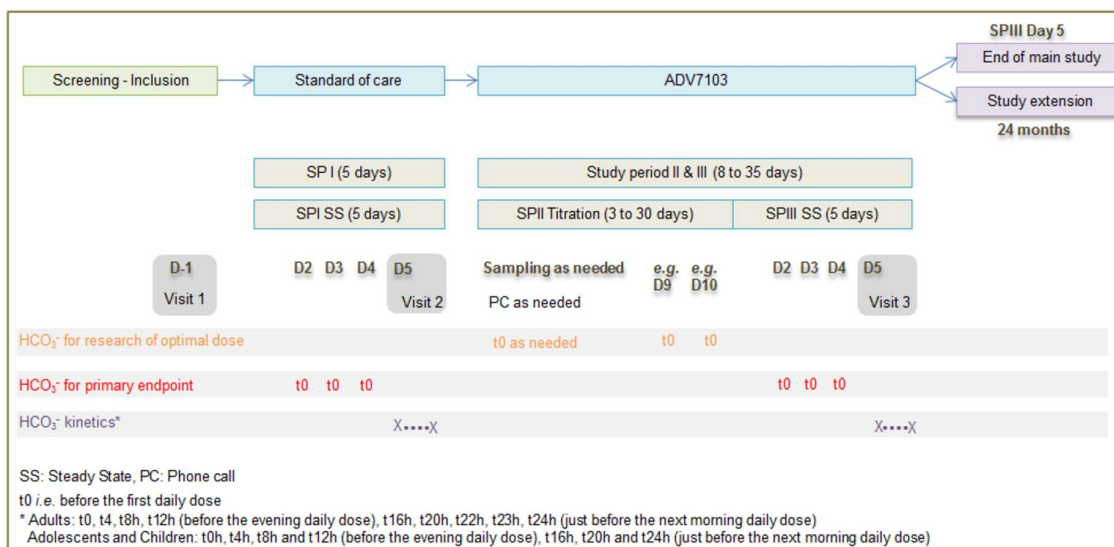
	Studien utfördes i Frankrike, Serbien och Slovakien	Standardbehandling (SoC, kontroll)	Screenade och inkluderade patienter: 37st  Patienter som fullföljde studien: 32 st	Sibnaya jämfört mot standardbehandling (SoC).  Med standardbehandling låg medelvärdet (SD) av bikarbonatnivån i plasma på 21,7 (3,06) mmol/l och efter Sibnaya behandling på 23,1 (1,62) mmol/l med en skillnad mellan grupperna på 1,42 mmol/l (95% KI 0,41–2,43) och ett p-värde för non-inferiority på <0,0001.  En andel av patienter med Sibnaya behandling (90 procent; 26/29) jämfört mot standardbehandling (45 procent; 13/29) var "responders" och uppnådde 3-dagars medelvärde av normala bikarbonatnivåer, en statistisk skillnad på p <0,001 (ITT-populationen).
B22CS [6]	Fas II/III, multicenter, uppföljande studie som pågick i upp till 24 månader.  Studien utfördes i Frankrike, Serbien och Slovakien  Analyserades vid 6 månader och 24 månader	Sibnaya, 2 x optimal dos/dag (optimerad i studie B21CS)	Barn och vuxna patienter med dRTA som deltog i studie B21CS	Primärt utfallsmått utgjordes av antal och andel patienter med biverkningar (AEs) under 24–30 månader med behandling.  Sibnaya tolererades väl av patienterna i studierna och det var ingen patient som avslutade behandling på grund av AE eller dödsfall.

\*under en titreringsperiod (på upp till 30 dagar) fastställdes den optimala dosen för varje patient.

## Studie B21CS

### Metod

Effekten och säkerheten av Sibnaya vid behandling av dRTA utvärderades i en multicenter, öppen, sekventiell studie som omfattade 37 patienter med en fastställd diagnos av dRTA (7 vuxna, 10 ungdomar (12-17 år), 15 barn (4-11 år), 5 spädbarn (1-4 år)) som behandlades med sin standardbehandling av kortverkande alkaliserande medel som gavs som upprepade dagliga intag. Patienterna stod kvar på sin standardbehandling i 5 dagar (n=35) och fick därefter Sibnaya två gånger dagligen, först under en titreringsperiod för att fastställa den optimala dosen (upp till 30 dagars duration) och sedan i 5 dagar vid denna optimala dos (n=32), se figur 1 nedan.



Figur 1 Schematisk bild över studiedesignen i studie B21CS [5]

## Resultat

De inkluderade patienterna hade en rad olika alkaliserande behandlingar som sin standardbehandling vid studiestart. Nästan 50 procent av patienterna tog två alkaliserande medel samtidigt. De vanligaste alternativen utgjordes av sammansatta formuleringar av kaliumcitrat med natriumbikarbonat (hos nio patienter; 24,3 procent), respektive kaliumcitrat (hos åtta patienter; 21,6 procent) eller natriumbikarbonat (hos sju patienter; 18,9 procent). Cirka 87 procent av patienterna använde minst tre doser av sin behandling om dagen (för vissa patienter upp till sex intag per dag). Ungefär 27 procent av patienterna, särskilt barn och spädbarn, använde behandling även under natten.

Med Sibnaya visade det primära effektmåttet att medelvärdet (SD) av bikarbonatnivån i plasma under 3 dagars behandling vid steady-state var 23,1 (1,62) mmol/l där 90 procent (26/29) av patienterna uppnådde 3-dagars medelvärde av normala karbonatnivåer. Denna effekt bevarades i allmänhet under 24 månaders behandling, även om en viss variation observerades med en svarandefrekvens på 56–92 procent. Den genomsnittligt uppnådda kaliumnivån i plasma var 4,0 (0,44) mmol/l med 83 procent (24/29) av patienterna vid normala nivåer.

Med standardbehandling låg medelvärdet (SD) av bikarbonats fördosnivå i plasma under 3 dagars behandling vid steady state på 21,7 (3,06) mmol/l med 45 procent (13/29) av patienterna vid normala nivåer. Den genomsnittligt uppnådda kaliumnivån i plasma var 3,8 (0,44) mmol/l med 82 procent vid normala nivåer.

## Studie B22CS

### Metod

B22CS var en enarmad, multicenter, öppen uppföljningsstudie till studie B21CS där tolerabilitet, säkerhet och effekt av behandling med Sibnaya utvärderades under ytterligare minst 24 månader (30 månader i vissa länder). I B22CS inkluderades 30 av de patienter som tidigare deltagit och fullföljt studie B21CS. Primärt utfallsmått för studien utgjordes av antalet eller andelen av patienter som upplevde biverkningar (AE) där både frekvensen och svårighetsgrad inkluderades. Sekundära effektmått utgjordes av utvärdering av långtidseffekten av behandling med Sibnaya för korrigering av metabol acidos. Även långsiktiga effekter av Sibnaya på njurförkalkning, njursten, benremodellering, rakit och benvävnadsuppmjukning, tillväxt hos barnen i studiepopulationen, livskvalitet samt acceptansen vid långtidsbehandling med Sibnaya undersöktes som effektmått.

## Resultat

Totalt 30 patienter deltog i den öppna uppföljningsstudien, av vilka 29 hade data för upp till 24 månader. Totalt sett var andelen patienter som hade plasmabikarbonatnivåer inom det normala intervallet 52 procent vid baslinjen, 91 procent vid 3 månader, 63 procent vid 6 månader, 79 procent vid 12 månader, 85 procent vid 18 månader, 62 procent vid 24 månader, 82 procent vid 36 månader och 68 procent vid 48 månader. Vid månad 48 var de genomsnittliga bikarbonatnivåerna i plasma  $\pm$  SD (mmol/L) 23,07 $\pm$ 3,44 för vuxna, 23,54 $\pm$ 3,35 för ungdomar, 22,08 $\pm$ 5,45 för barn, 22,00 för spädbarn och 22,61 $\pm$ 4,23 för hela populationen. Andelen med kliniskt normala kaliumnivåer i plasma varierade mellan 84% och 95% under de 48 månaderna då patienterna studerades.

18 av 29 patienter (62,1 procent) som kvarstod på behandling i 24 månader hade en följsamhet på >90 procent, 5 patienter (17,2 procent) 75–90 procent, 6 patienter (20,7 procent) 50–74 procent, och det var ingen patient med en följsamhet på <50 procent. I åldersgrupperna var följsamheten  $\geq$ 75 procent hos 100 procent av de vuxna patienterna, 84,6 procent för barn, 62,5 procent för ungdomar och 66,7 procent för spädbarn.

Någon tydlig fördelaktig påverkan av Sibnaya-behandling på sjukdomsegenskaper som undersöktes i studien observerades inte. Njurförkalkning ökade från 86 procent till 97 procent (ökningen utgjordes av att två patienter). Ingen påverkan observerades heller på förekomst av njursten, benremodellering, rakit och benvävnadsuppmjukning, tillväxt i den pediatrika studiepopulationen eller pubertal mognad. Sibnaya visade dock en signifikant klinisk förbättring i bentäthet i ryggraden (bone mineral density; BMD, en ökning i z-score<sup>4</sup>) efter 48 månaders behandling.

För att utvärdera behandlingsacceptans, tillfrågades patienter vid månad 24, med hjälp av en 100mm VAS, varför de föredrog Sibnaya framför sin tidigare behandling. De genomsnittliga VAS-poängen var höga för förbättring av effektivitet (91%), förbättring av säkerhet (72%), mer lämplig formulering (84%), bekvämare antal dagliga dosintag (90%) och förbättring av smak (69%). Byte av alkaliserande behandling från standardbehandling till Sibnaya ledde till en genomsnittlig förbättring av livskvalitet med ett 100mm VAS på 81% vid 6 månader och 89% vid 24 månader.

## Biverkningar

De oftast rapporterade biverkningarna utgjordes av gastrointestinala besvär där buksmärta var mycket vanlig (14 procent), övre buksmärta (8 procent) och gastrointestinal smärta (2 procent) var vanligt förekommande besvär. Gastrointestinal smärta, buksmärta och övre buksmärta var vanligtvis av lindrig eller måttlig intensitet och försvann inom 24 timmar utan att behandlingen behövde modifieras eller avbrytas. Alla andra magtarmbiverkningar (dyspepsi, kräkningar, diarré) var också av lindrig eller måttlig intensitet och försvann inom 1 till 3 dagar, utan att behandlingen modifierades eller avbröts.

Den nuvarande säkerhetsprofilen för Sibnaya tyder inte på någon skillnad mot standardbehandling [1].

### 2.4.2 Ytterligare studier i företags kliniska underlag

Företaget har i sin ansökan bifogat ytterligare studier till stöd för sina antaganden om en klinisk effektfördel för Sibnaya jämfört med standardbehandling.

## RWD

Studien Lopez-Garcia *et al* 2019 [2] sammanställer långtidsuppföljningsdata från 340 patienter (från 29 länder i Europa) med dRTA. Från denna retrospektiva studie framgår att 57 procent av patienterna i studiepopulationen hade bikarbonatnivåer i blodet som var över

<sup>4</sup> Z-score: värdet relaterats till medelvärdet hos en referenspopulation av jämnåriga av samma kön

normalvärdet och 51 procent uppnådde en adekvat kontroll av sin metabola acidosis. Studien visar också att andelen patienter med adekvat kontroll var högre hos patienter som levde i ett land med ett högt BNP jämfört med patienter som levde i ett land med lågt. För patienter i länder med ett högt BNP, till vilka Sverige räknas, hade 67 procent av patienterna adekvat metabol kontroll jämfört med 23 procent i länder med låg BMP.

Vidare visar studien att de vuxna patienternas längd var något lägre än medellängden i normalbefolkningen med en standardavvikelse på  $-0,57 (\pm 1,16)$  samt att patienter med dRTA hade en ökad prevalens av kronisk njursjukdom (CKD) stadie  $\geq 2$  hos barn (35%) och vuxna (82%). Inga patienter hade CKD stadie 5. Nefrokalcinos (njurförkalkning) rapporterades i 88 procent av patienterna och 36 procent hade nedsatt hörsel.

### **Livskvalité**

Studien Acquadro *et al.* 2022 [7] är en deskriptiv studie som utvärderar livskvalitén hos patienter, 6 vuxna och 13 barn (med vårdnadshavare) efter 5 års behandling med Sibnaya som deltog i uppföljningsstudien B22CS. Patienterna deltog i en telefonintervju (1 timme lång) där de fick svara på öppna frågor. Frågor som diskuterades rörde diagnos och symtom av dRTA, sjukdomens påverkan på livskvalitén, behandlingens påverkan på livskvalitén, motivationen att delta i den kliniska studien och utvärdering av Sibnaya-behandlingen samt den standardbehandling patienten hade innan studiestart (5 år tidigare). Studien visar att Sibnaya-behandling har hjälpt patienterna och deras föräldrar till ett bättre dagligt liv när det gäller skola och arbete, behandlingsbördan har minskat, gastrointestinala besvär har minskat, smaken på Sibnaya är bättre än standardbehandling och på en 10 gradig skala, där 10 motsvarar helt tillfredsställd, var den genomsnittliga poängen 9 med Sibnaya-behandling. Studien visar att 14 av 17 patienter upplevde att Sibnaya-behandlingen överträffade eller levde upp till deras förväntningar.

### **Ökad tillväxt hos barn, en fallstudie**

Tillväxten hos patienterna studerades i studie B22CS som ett explorativt effektmått (eng. *exploratory endpoint*). Fem barn som hade en uppskattad vuxen längd (Estimated Adult Stature; EAS) som var under normal längd vid studiestart. Efter att dessa patienter bytt till Sibnaya hade fyra av dessa patienter uppnått normal EAS vid studiens slut. Den femte patienten hade en mer påtaglig tillväxtdefekt vid studiestart. Denna patient beskrivs i en fallstudie som företaget har inkommit med [8]. Studien Boyer *et al.* 2022 är en fallstudie av en flicka med dRTA. Flickan fick ingen behandling från födseln fram till 3 års ålder, från 3 års ålder fram till 4,5 år fick hon standardbehandling och vid 4,5 års ålder gick hon med i en klinisk fas II/III studie och byter standardbehandling mot Sibnaya. Längd, vikt och bentäthetsmätning (bone mineral density; BMD) z-score<sup>5</sup> var samtliga under normalvärde när flickan fick standardbehandling men efter 2 års behandling med Sibnaya var hennes vikt och längd inom normalspannet (z-score  $> -2$ ) och efter 4 års Sibnaya-behandling var hennes bentäthet i ryggraden normal (z-score =  $-1,7$ ). Under hela studien var flickans bikarbonat- och kaliumnivå i blodet på normala nivåer och nefrokalicinosen var stabil under tiden.

### **TLV:s diskussion**

De pivotala studierna som visar på den kliniska effekten av Sibnaya utgörs av studie B21CS och B22CS. Av dessa två är det endast B21CS där den relativa effekten mellan Sibnaya-behandling och standardbehandling studeras. Denna studie har en sekventiell studiedesign där varje patient utgör sin egen kontroll och där varje patient först följs i fem dagar med standardbehandling och sedan därefter i fem dagar på optimerad Sibnaya-behandling. Utöver B21CS, med jämförande data över fem dagar, finns inga andra studier där den relativa effekten mellan de två behandlingarna studeras. I studie B22CS studeras endast långtidseffekten av Sibnaya-behandling utan någon jämförelse mot andra behandlingar.

---

<sup>5</sup> z-score: skillnaden i standarddeviationer (SD) mellan patientens mätvärde och genomsnittet hos en ålders- och könsmatchad population

EMA har utvärderat dessa två studier och bedömt att det finns en positiv nytta/riskbalans vid behandling av patienter med dRTA och att studierna har visats att Sibnaya är effektivt för att normalisera bikarbonatnivåerna och bibehålla kaliumnivån i blodet hos dessa patienter. EMA bedömer dock att det är oklart om det finns en effektfördel för behandling med Sibnaya över standardbehandling. TLV ser ingen anledning att göra någon annan bedömning än EMA avseende den relativa effekten för Sibnaya mot standardbehandling baserat på dessa studier.

I avsaknad av jämförande studier mellan Sibnaya och standardbehandling, har företaget i stället inkommit med en retrospektiv studie för att visa på behandlingseffekt av standardbehandling [2]. Studien, som sammanställer långtidsuppföljningsdata från 340 patienter med dRTA, visar att minst 57 procent av patienterna uppnår normala bikarbonatnivåer i blodet med standardbehandling och till och med högre för patienter i länder med högt BMP. Detta kan jämföras med att 43 procent av patienterna uppnådde normala bikarbonatnivåer i blodet med standardbehandling i den kliniska studien B21CS. Andelen responders med Sibnaya-behandlingen i uppföljningsstudien B22CS varierade från 68–90 procent. Detta visar att det råder stora osäkerheter i andelen responders för de två olika behandlingarna beroende på vilka studiedata man utgår ifrån. Detta skulle även kunna indikera att standardbehandlingen för patienterna i studie B21CS inte var fullt optimerad då andelen responders i långtidsuppföljningen i den retrospektiva studien var högre än i den kliniska studien.

I aktuell ansökan söker företaget om subvention för subgruppen barn. Det kliniska underlaget som företaget inkommit med innehåller inga studier där effekten av Sibnaya utvärderas enbart hos barn utan det kliniska underlaget för subpopulationen baseras på samma studier som nämnts ovan där både barn och vuxna utvärderats. Detta underlag visar att det finns barn som inte uppnår önskvärda bikarbonatnivåer i blodet med den idag tillgängliga standardbehandlingen och TLV bedömer att den föreslagna begränsningen kan vara kliniskt relevant. Med hänsyn tagen till bedömning angående den relativa effekten för hela den studerade patientpopulationen i B21CS bedömer dock TLV att det är det svårt att dra några andra slutsatser om den relativa effekten för en begränsad subpopulation av patienter, i det här fallet barn, baserat på samma underlag.

För att visa på den kliniska effekten för just barn har företaget kommit in med en studie som är en fallbeskrivning av en patient, en flicka på 4 år, som har gått från onormalt låg vikt, längd och bentäthetsmått på standardbehandling till normala nivåer efter Sibnaya-behandling [8]. TLV anser att en fallstudie kan ge värdefull kunskap men att den sällan kan ge evidens för en behandlingseffekt för patienter på gruppnivå. TLV bedömer att det är svårt att från denna studie dra slutsatser på gruppnivå om att Sibnaya skulle göra det möjligt att återställa en normal tillväxt hos barn med en kraftigt hämmad tillväxt.

Vidare har företaget inkommit med en studie för livskvalitet hos patienter som behandlas med Sibnaya [7]. Studien visar att Sibnaya-behandling har hjälpt patienterna och deras föräldrar till ett bättre dagligt liv när det gäller skola och arbete, behandlingsbördan har minskat, gastrointestinala besvär har minskat samt att smaken på Sibnaya är bättre än på standardbehandlingen. Denna studie gjordes i samband med studie B22CS vilket innebär att ingen kontrollgrupp fanns med. TLV bedömer att studiedesignen samt även upplägget av denna delstudie gör det svårt att skatta livskvalitetsvinsten av Sibnaya-behandling jämfört mot standardbehandling på ett korrekt och objektivt sätt.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med EMA, att det utifrån de pivotala kliniska studierna som företaget inkommit med inte går att dra slutsatsen att behandling med Sibnaya är mer effektivt jämfört med standardbehandling. Det går därför inte från dessa studier att dra slutsatser om den relativa effekten mellan Sibnaya och standardbehandling hos den begränsade patientpopulation som ansökan avser.



TLV bedömer att de övriga studier som företaget inkommit med och som rör långtidsuppföljning av patienter med standardbehandling, livskvalitet samt tillväxten hos barn inte tillför något ytterligare stöd för antagandet om Sibnays effektördel gentemot standardbehandling.

Sammantaget bedömer TLV därför att osäkerheterna i det kliniska underlaget är alltför stora för att kunna påvisa att det föreligger en effektördel för Sibnays vid behandling av dRTA jämfört mot standardbehandling för aktuell patientpopulation. Med stöd av en biologisk rimlighet utgår TLV därför i stället från ett antagande om att effekten mellan behandlingarna är jämförbar.

### 3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Sibnaya jämfört mot standardbehandling av patienter med dRTA. I företagets kliniska underlag utgörs standardbehandling av en rad olika alkaliserande behandlingar, däribland kaliumcitrat och natriumbikarbonat. I företagets hälsoekonomiska modell utgörs standardbehandling av extemporeläkemedlet "Kaliumcitrat-natriumcitrat APL Oral solution 100mg/ml + 100mg/ml".

Företaget utgår från effektdata baserade på resultaten i studierna B21CS och B22CS i sin hälsoekonomiska analys [5, 6]. Vid modelleringens start befinner sig patienter i en av följande tre sjukdomsstadier: med förkalkning av njurvävnad (nefrokalinos), utan nefrokalinos, alternativt både med nefrokalinos och bildning av njursten (nefrolitiasis).

Fördelningen baseras på deltagarnas sjukdomsprogression vid baslinjen i B21CS-studien. Patienterna delas även upp i fyra åldersgrupper bestående av: ett till tre år, fyra till elva, tolv till 17 år samt 18 år och äldre. Ålder påverkar framför allt doseringen av läkemedlen, då dessa baseras på kroppsvikt, bakgrundsmortalitet, samt fördelning av de inledande sjukdomstillstånden. Företaget analys sträcker sig över en tidshorisont på 75 år, vilket i praktiken motsvarar en livstidshorisont.

#### TLV:s diskussion

Företaget antar i sin hälsoekonomiska analys att extemporeläkemedlet "Kaliumcitrat-natriumcitrat APL Oral solution 100mg/ml + 100mg/ml" utgör standardbehandling i Sverige idag och är relevant jämförelsealternativ till Sibnaya. TLV gör bedömningen att extemporeläkemedlet inte kan utgöra relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer i stället att Kajos och/eller natriumbikarbonat utifrån patientens behov utgör standardbehandling och även det relevanta jämförelsealternativet till Sibnaya, se avsnitt 2.3.2 för mer information.

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska analysen utgår företaget från att Sibnaya ökar andelen patienter som uppnår metabolisk acidoskontroll jämfört med patienter som får standardbehandling. Patienter som uppnår metabolisk acidoskontroll klassificeras i modellen som "responders". Andelen patienter som uppnår metabolisk kontroll för Sibnaya baseras på individdata från studierna B21CS och B22CS. Patienter som inte uppnår metabolisk acidoskontroll klassificeras i modellen som "icke-responders".

#### TLV:s diskussion

TLV bedömer, i likhet med EMA, att det är oklart om det finns en effektfördel för behandling med Sibnaya över standardbehandling eftersom det finns stora osäkerheter i det kliniska underlag som företaget har inkommit med. TLV bedömer att företaget inte kunnat påvisa att det föreligger en effektfördel för Sibnaya vid behandling av dRTA jämfört med standardbehandling, se avsnitt 2.4 för mer information.

Då effektfördel inte är påvisad utgår TLV från att effekten är jämförbar mellan behandlingarna. Mot bakgrund av detta anser TLV att det inte är rimligt att basera sin utredning på företagets hälsoekonomiska analys. I stället baserar TLV sin utredning på en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya och Kajos och/eller natriumbikarbonat. TLV:s kostnadsjämförelse beskrivs i mer detalj i avsnitt 3.2 nedan.

**TLV:s bedömning:** Då en effektfördel för Sibnaya jämfört med standardbehandling inte är påvisad anser TLV att en kostnadsnyttoanalys inte är rätt metodval för att bedöma om

kostnaden för Sibnaya är rimlig. I stället genomför TLV en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya och standardbehandlingarna Kajos och/eller natrumbikarbonat.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande i TLV:s kostnadsjämförelse

### Dosering

Den rekommenderade dagliga dosen av Sibnaya baseras på ålder och kroppsvikt. Enligt produktresumén för Sibnaya inleds behandling för barn och ungdomar med mellan 1 och 4 mEq<sup>6</sup> per kg och dag baserat på ålder. Dosen kan sedan titreras upp med mellan 0,5 och 1,5 mEq per dag, vilket även baseras på ålder. Maximal dos, oavsett åldersgrupp, är antingen 10 mEq/kg/dag eller en total daglig dos på 336 mEq. Det alternativ av maxdos d.v.s mEq/kg/dag eller en total daglig dos på 336 mEq som utgör lägsta dos används. För mer information om doseringen se avsnitt 2.2.3 ovan.

Som tidigare noterat bedömer TLV att Kajos och/eller natriumbikarbonat utifrån patientens behov utgör standardbehandling och det mest relevanta jämförelsealternativet till Sibnaya (se avsnitt 2.3.2).

Tabell 2 nedan visar behandlingsdoser som användes i de kliniska studierna för Sibnaya. Dessa doser bedöms som kliniskt relevanta doser av TLV:s kliniska expert.

Tabell 2 Behandlingsdoser från studie B21CS och B22CS

Medelålder	Sibnaya (mEq/kg/dag)	Standardbehandling (mEq/kg/dag) <sup>7</sup>
3	4,806	5,270
11	3,413	2,700
17	2,606	2,200

### Kostnader för läkemedlet

Företaget ansöker om subvention för Sibnaya i två förpackningar i styrkan 8 mEq och 24 mEq. Ansökt pris för Sibnaya är 1 416 kronor (AUP) för en förpackning om 60 påsar med styrkan 8 mEq respektive 4 249 kronor (AUP) för en förpackning med styrkan 24 mEq. Detta motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag som ligger mellan 231 kronor och 991 kronor, beroende på dosering (mEq/kg/dag). Priset motsvarar en kostnad på 2,95 kr per mEq för båda styrkorna.

Kajos (Meda AB) finns i läkemedelsförmånerna i styrkan 33mg (0,85mmol) kalium/ml till ett pris på 120,50 kr för 500ml vilket ger ett pris på 0,24 kr per ml. Kajos orala lösning innehåller den aktiva substansen kaliumcitrat. En ml Kajos ger 0,85mmol kalium (K<sup>+</sup>) och 0,85/3mmol (0,28mmol) citrat då molförhållandet mellan kalium och citrat är 3:1. Då 0,28 mmol motsvarar 0,28 mEq blir kostnaden för behandling med Kajos 0,85 kr per mEq.

I läkemedelsförmånerna finns två produkter som innehåller natriumbikarbonat, Natriumbikarbonat Evolan och Natriumbikarbonat Meda där produkten från Meda AB har det lägsta priset. Priset för 100 tabletter med styrkan 1g natriumbikarbonat är 164,49 kr. Detta ger ett pris på 1,64 kr per tablett och gram. Med en molmassa på 84,007 g/mol, och en valens/laddning för bikarbonat på ett utgör ett gram natriumbikarbonat 11,9 mmol bikarbonat. Detta motsvarar 11,9mEq och ger ett pris på 0,14 kr per mEq.

Läkemedelskostnader för Sibnaya, Kajos och natriumbikarbonat presenteras i tabell 3 nedan. Då dosering av alkaliserande medel vid behandling av dRTA behöver individanpassas och doseras som mEq/kg beroende på patientens vikt bedömer TLV att det är rimligt att

<sup>6</sup> mEq: en enhet för alkalinitet

<sup>7</sup> Se avsnitt 2.4 för mer detaljer av företagets inkluderade läkemedel i studierna B21CS och B22CS som bedöms utgöra standardbehandling

kostnadsjämförelsen beräknas utifrån pris (AUP) per mEq multiplicerat med vikt och dos mEq/kg/dag.

**Tabell 3 Läkemedelskostnader för Sibnaya, Kajos och natriumbikarbonat**

Läkemedel	Styrka	Antal/Storlek	AUP/förpackning	AUP/mEq
Sibnaya	8 mEq	60 dospåsar	1416 kr	2,95 kr
Sibnaya	24 mEq	60 dospåsar	4249 kr	2,95 kr
Kajos, Meda AB	33 mg (0,85mmol) kalium/ml	500ml	120,5 kr	0,85 kr
Natriumbikarbonat	1g	100 tabletter	164,49 kr	0,14 kr

## 4 Resultat

Då en effektfördel för Sibnaya jämfört med standardbehandling inte är påvisad anser TLV att det inte är rimligt att redovisa resultaten från företagets hälsoekonomiska analys. I stället genomför TLV en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya och standardbehandlingarna Kajos och/eller natriumbikarbonat

TLV:s resultat redovisas i avsnitt 4.1 och baseras på en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya och Kajos och/eller natriumbikarbonat. Resultatet visar att läkemedelskostnaden per patient och år är högre för behandling med Sibnaya jämfört Kajos och/eller natriumbikarbonat i samtliga vikt och ålderskategorier.

### 4.1 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario jämförs Sibnaya med Kajos och eller natriumbikarbonat som standardbehandling. Enligt TLV:s grundscenario leder behandling med Sibnaya till en högre kostnad i jämförelse med standardbehandling, se tabell 4.

#### Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Kostnaden beräknas i enlighet med doseringsnivåer (mEq/kg/dag) som redovisas i tabell 2
- Medelvikt enligt tabell 4 [9]
- En tidshorisont på ett år tillämpas

#### Resultat i TLV:s grundscenario

Oavsett ålder- och viktkategori beräknas kostnaden per patient och år överstiga kostnaden för Kajos och/eller natriumbikarbonat.

Tabell 4 Kostnad per patient och år

Medelålder	Medelvikt	Sibnaya, 8 mEq	Sibnaya, 24 mEq	Kajos, 33 mg (0,85mmol) kalium/ml	Natriumbikarbonat, 1g	+/- (Sibnaya vs Kajos)	+/- (Sibnaya vs Natriumbikarbonat 1g)
3	15	77 676 kr	77 676 kr	24 542 kr	4 042 kr	53 134 kr	73 634 kr
11	40	147 099 kr	147 099 kr	33 530 kr	5 523 kr	113 569 kr	141 576 kr
17 (Kvin- nor)*	68	165 588 kr	165 588 kr	42 012 kr	6 920 kr	123 576 kr	158 668 kr
17 (Män)*	84	204 550 kr	204 550 kr	51 897 kr	8 548 kr	152 653 kr	196 002 kr
Max dos 336 mEq	**	362 036 kr	362 036 kr	104 315 kr	17 181 kr	257 721 kr	344 855 kr

\*antas vara desamma som vuxna genomsnittet för kvinnor och män \*\*maxdos oavsett ålder och vikt

Kostnaden för behandling av patienter med dRTA varierar mellan patienter eftersom doseringen är individuell och baseras på ålder och vikt. För behandling med Sibnaya beräknas kostnaden vara 2,95 kr per mEq, vilket resulterar i en kostnad per år och patient mellan 77 676 kronor och 362 036 kronor, beroende på ålder. För standardbehandling med Kajos och/eller natriumbikarbonat varierar priset mellan 0,14 kr och 0,85 kr per mEq beroende på vilken av behandlingarna som väljs och hur de kombineras. Resultatet blir en kostnad per år och patient mellan 24 542 och 104 915 kronor för Kajos, respektive mellan 1 526 kronor och 17 181 kronor för Natriumbikarbonat, beroende på ålder. Om samtliga patienter behandlas med maximal total daglig dos på 336mEq blir kostnadsskillnaden mellan Sibnaya och den dyraste standardbehandling (Kajos), 257 721 kronor.

### Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna i TLV:s kostnadsjämförelse anses vara mycket låga, Behandlingskostnader för Sibnaya1 överskrider kostnaderna för Kajos och/eller natriumbikarbonat i samtliga vikt och ålderskategorier.

### 4.2 Budgetpåverkan

Baserat på ansökt pris för förpackningarna med styrkan 8 mEq, 1 416 kronor (AUP) respektive 24 mEq, 4 249 kronor (AUP) estimerar företaget en försäljning från 2023 till och med 2026 enligt tabell 5 nedan.

Tabell 5 Förväntad försäljning 2023-2026 enligt företaget

År	Försäljning
2023	[-----]
2024	[-----]
2024	[-----]
2026	[-----]

### 4.3 Samlad bedömning av resultaten

Resultatet i TLV:s analyser visar att Sibnaya1 har en högre kostnad i jämförelse med Kajos och eller natriumbikarbonat för behandling av distal renal tubulär acidosis (dRTA) hos vuxna, ungdomar och barn från ett års ålder. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Sibnaya1 inte är rimlig.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Sibnaya har utvärderats inom NHS Skottland, men företaget drog tillbaka sin ansökan till NICE i Storbritannien.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

**Tabell 6** Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

## **6.2 Författningstext m.m.**

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.



## 7 Sammanvägning

Sibnaya är ett läkemedel som används för att behandla patienter från ett års ålder som har distal renal tubulär acidosis (dRTA). dRTA är en sjukdom där njurarna inte klarar av att avlägsna syra ur kroppen genom urinen tillräckligt väl. Detta gör att syran ansamlas i blodet, vilket leder till en rad symtom, däribland hörsel- och tillväxtproblem, kräkningar, njursten, diarré, avsaknad av aptit, törst och stora urinmängder. Sjukdomen leder också till att kaliumnivåerna i blodet sjunker, vilket kan leda till muskelsvaghet och förlamning.

Sibnaya innehåller en kombination av två salter, kaliumcitrat och kaliumvätekarbonat i form av ett depotgranulat. Eftersom kombinationen är alkalisk och innehåller kalium neutraliserar den överskott av syra i blodet och återställer kaliumnivåerna, och lindrar på så sätt sjukdomssymtomen. Beredningsformen innebär att den aktiva substansen får en långsam frisättning i kroppen, vilket leder till att läkemedlet inte behöver tas lika ofta.

Företaget har ansökt om att Sibnaya ska ingå i läkemedelsförmånerna för en begränsad patientpopulation inom den godkända indikationen, nämligen som en alternativ behandling av barn med hereditär dRTA, när gängse standardterapi inte fungerar.

Sibnaya (ADV7103) har förskrivits på licens för patienter med dRTA. Enligt företagets uppgifter har 6–8 barn en pågående licensförskrivning. TLV bedömer att licensförskrivningen visar på att det finns barn som är i behov av ytterligare behandlingsalternativ än den idag tillgängliga standardbehandlingen, något som även bekräftas av TLV:s kliniska expert. TLV bedömer mot denna bakgrund att den förmånsbegränsning som företaget ansöker om återspeglar en urskiljbar patientgrupp i klinisk praxis och att en förmånsbegränsning i enlighet med företagets ansökan är ändamålsenlig.

Det finns idag inte några godkända läkemedel med indikationen dRTA och inte heller några nationella behandlingsriktlinjer för sjukdomen. Klinisk behandlingspraxis i Sverige bygger, enligt TLV:s kliniska expert, i stället på de rekommendationer som det europeiska nätverket ERKnet/ESPN sammanställt och som innebär en korrigerande av acidosen med bikarbonat eller citrat i olika kombinationer. Standardbehandling för den patientpopulation som ansökan avser utgörs enligt TLV:s expert oftast av flytande extempore-beredningar av natrium-/kaliumcitrat och natriumvätekarbonat för små barn och för äldre barn och vuxna av Kajos, natriumbikarbonat samt licenspreparatet Urocit.

TLV noterar att introduktionen av Sibnaya på läkemedelsmarknaden medför att förskrivning av extemporeläkemedel för de aktuella patienterna på gruppnivå inte längre kommer att vara aktuellt, då det kliniska behovet (att normalisera bikarbonatnivåerna i blodet) hos den aktuella patientgruppen i stället uppfylls av ett godkänt läkemedel. Eftersom behandling med extempore inte längre kommer att vara tillgängligt för den patientgrupp som ansökan avser kan behandling med extempore inte heller utgöra relevant jämförelsealternativ till Sibnaya. Detsamma gäller för licensläkemedlet Urocit.

TLV bedömer att för barn upp till 18 år utgör i stället standardbehandling med Kajos och/eller natriumbikarbonat relevanta jämförelsealternativ till Sibnaya. Natriumbikarbonat har indikationen behandling av acidosis, för alkalisering av urin, vilket avser behandling av de symtom som sjukdomen dRTA ger upphov till. Kajos saknar indikationen för dRTA och även för behandling av de symtom som sjukdomen genererar. Kaliumcitrat är emellertid en välbeprövad substans som rekommenderas som behandling i internationella rekommendationer samt används i stor utsträckning vid alkaliserande behandling vid dRTA. Användningen av både natriumbikarbonat och kaliumcitrat är förenat med låga kostnader och substanserna antas av TLV utgöra kostnadseffektiva behandlingsalternativ.

Det underlag som företaget kommit in med för att påvisa bättre effekt med Sibnaya jämfört med standardbehandling är begränsat och innehåller stora osäkerheter. TLV bedömer, i likhet med EMA, att det utifrån de pivotala kliniska studierna som företaget inkommit med inte går att dra slutsatsen att behandling med Sibnaya är mer effektivt jämfört med standardbehandling. Det går därför inte från dessa studier att dra slutsatser om den relativa effekten mellan Sibnaya och standardbehandling hos den begränsade patientpopulation som ansökan avser. Studierna återspeglar dessutom inte heller effekten av Sibnaya specifikt hos de barn som inte svarat tillräckligt väl på standardbehandling.

TLV bedömer att de övriga studier som företaget inkommit med och som rör långtidsuppföljning av patienter med standardbehandling, livskvalitet samt tillväxten hos barn inte tillför något ytterligare stöd för antagandet om Sibnaya's effektfördel gentemot standardbehandling.

Sammantaget bedömer TLV därför att osäkerheterna i det kliniska underlaget är alltför stora för att kunna påvisa att det föreligger en effektfördel för Sibnaya vid behandling av dRTA jämfört mot standardbehandling för aktuell patientpopulation. Med stöd av en biologisk rimlighet utgår TLV därför i stället från ett antagande om att effekten mellan behandlingarna är jämförbar.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserat på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Sibnaya jämfört mot standardbehandling av patienter med dRTA. Den modellerade kohorten utgörs till 50 procent av vuxna individer och jämförelsealternativet utgörs av extemporeläkemedlet "kaliumcitrat-natriumcitrat APL Oral solution 100mg/ml + 100mg/ml, som definieras som standardbehandling.

TLV har inte bedömt företagets hälsoekonomiska modell eftersom den utgår från en effektfördel för Sibnaya som påverkar kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår över tid, till följd av en långsammare progression i sjukdomen. TLV utgår i stället från en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya i jämförelse med standardbehandlingarna Kajos och/eller natriumbikarbonat.

Resultatet i TLV:s grundscenario visar att läkemedelskostnaden per patient och år är högre för behandling med Sibnaya jämfört med Kajos och/eller natriumbikarbonat i samtliga ålders och vikt-kategorier.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Sibnaya för den patientgrupp som ansökan avser inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

## 8 Referenser

---

- [1] "European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use, "Assessment report - Sibnaya (EMA/H/C/005407/0000)", European Medicines Agency, 2020. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnaya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sibnaya-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [2] S. C. Lopez-Garcia *et al.*, "Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 34, no. 6, pp. 981-991, Jun 1 2019, doi: 10.1093/ndt/gfy409.
- [3] T. Both *et al.*, "Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease," *Rheumatol Int*, vol. 34, no. 8, pp. 1037-45, Aug 2014, doi: 10.1007/s00296-014-2993-3.
- [4] F. Trepiccione *et al.*, "Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points," *Nephrol Dial Transplant*, vol. 36, no. 9, pp. 1585-1596, Aug 27 2021, doi: 10.1093/ndt/gfab171.
- [5] "Clinical Study Report, Protocol No. B21CS, A Multicentre, Open-Label, Non-Inferiority Sequential Study, Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability and Acceptability of ADV7103 Compared to Standard of Care in Distal Renal Tubular Acidosis Patients. Advicenne SA, March 2019."
- [6] "Clinical Study Report, Protocol No. B22CS, A multicentre, open-label, extension study, evaluating the safety and tolerability and the efficacy of ADV7103 at long term in distal renal tubular acidosis patients, Advicenne, August 2021."
- [7] M. Acquadro, A. Marrel, M. A. Manso-Silvan, C. Guittet, S. Joukoff, and A. Bertholet-Thomas, "Lived experiences of patients with distal renal tubular acidosis treated with ADV7103 and of their caregivers: a qualitative study," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 17, no. 1, p. 141, Mar 28 2022, doi: 10.1186/s13023-022-02294-w.
- [8] O. Boyer, M. A. Manso-Silvan, S. Joukoff, R. Berthaud, and C. Guittet, "Improved growth of a child with primary distal renal tubular acidosis after switching from a conventional alkalizing treatment to a new prolonged-release formulation containing potassium citrate and potassium bicarbonate: lessons for the clinical nephrologist," *J Nephrol*, vol. 35, no. 8, pp. 2119-2122, Nov 2022, doi: 10.1007/s40620-022-01306-z.
- [9] "Internetmedicin, Medelvården för vikt, Available: <http://icd.internetmedicin.se/fakta/barn> ."

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.