

Datum
2023-01-26**Vår beteckning**
3112/2022**SÖKANDE**Frost Pharma
Berga Backe 2
182 53 Danderyd**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket avslår ansökan om att Sibnayal, depotgranulat i dospåse, ska ingå i läkemedelsförmånerna.

3112/2022

ANSÖKAN

Frost Pharma (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs enligt följande tabell.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Sibnaya	Depotgranulat i dospåse	8mEq	60 dospåsar	438059	1416,00
Sibnaya	Depotgranulat i dospåse	24mEq	60 dospåsar	515661	4248,00

Sibnaya är godkänt för behandling av distal renal tubulär acidosis (dRTA) hos vuxna, ungdomar och barn från ett års ålder. Aktuell ansökan avser prövning inom läkemedelsförmånerna för en begränsad patientpopulation inom den godkända indikationen, nämligen som en alternativ behandling av barn med hereditär dRTA när gängse standardterapi inte fungerar.

UTREDNING I ÄRENDET

Sibnaya är ett läkemedel för behandling av patienter från ett års ålder med 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 symptom, 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 Sibnaya överskottet 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 anger att Kajos och/eller natriumbikarbonat utgör relevanta jämförelsealternativ till Sibnaya och att Sibnaya har bättre effekt än dessa behandlingsalternativ. Till stöd för antagandet om bättre effekt redovisar företaget två kliniska studier, B21CS och B22CS.

Resultaten från studie B21CS, designad som en non-inferiority studie, visar att behandling med Sibnaya är effektivt avseende normalisering av bikarbonatkoncentrationerna i blodet hos patienter med dRTA. Studien utvärderar effekten jämfört med standardbehandling, vilken utgörs av en rad olika produkter i olika doser och kombinationer. Med hänvisning till begränsningar avseende bland annat studiedesign och utförandet av studien bedömer EMA i sin utvärdering (EPAR) att det är svårt att dra slutsatsen att Sibnaya är mer effektiv än standardbehandling.

Studie B22CS är en uppföljningsstudie till B21CS, där effekt och säkerhet av behandling med Sibnaya utvärderas utan någon jämförande kontrollgrupp.

För att styrka en klinisk effektfördel för Sibnaya vid behandling av barn i förhållande till de relevanta jämförelsealternativen har företaget inkommit med ytterligare studier. Studierna rör långtidsuppföljning av patienter med standardbehandling, livskvalitet samt en fallstudie som beskriver en fyraårig flickas tillväxt efter behandling med Sibnaya. Standardbehandlingen i studien avseende långtidsuppföljning utgjordes av en rad olika

3112/2022

alkaliserande läkemedel i olika doser och kombinationer och inkluderade även de behandlingar som utvärderades i de pivotala studierna för B21CS och B22CS.

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 jämförelsealternativ utgörs av extemporeläkemedlet kaliumcitrat-natriumcitrat APL Oral solution 100mg/ml + 100mg/ml som definieras som standardbehandling.

I sin ansökan har företaget fört fram att TLV bör acceptera en högre kostnad för behandling med Sibnaya än vad TLV vanligtvis accepterar, bland annat med hänvisning till att dRTA kan vara en svår sjukdom, där det inte finns några andra andrahandsalternativ.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket enligt 11 § förmånslagen besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning).

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

3112/2022

TLV gör följande bedömning

Ansökan med förmånsbegränsning

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.

Av 11 § förmånslagen framgår att TLV, om det finns särskilda skäl, kan besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning. En förmånsbegränsning som medför betydande praktiska tillämpningsproblem eller inbjuder till alltför stora indikationsglidningar har dock i rättspraxis inte ansetts vara lämplig (RÅ 2008 ref. 85).

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.

Relevant jämförelsealternativ

Enligt 15 § förmånslagen ska TLV göra en jämförelse med relevant behandlingsalternativ. Vad som ska utgöra relevant behandlingsalternativ framgår av TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2). Där framgår att det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen bör 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 i särskilda situationer utgöras av ett läkemedel som inte har samma indikation som det utvärderade läkemedlet. TLV gör en sammanvägd bedömning utifrån de allmänna råden för att avgöra vilken behandling som utgör relevant jämförelsealternativ.

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 förskrivningen 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.

3112/2022

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.

Kliniskt underlag

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 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 att det föreligger en effektfördel mellan Sibnaya och standardbehandling hos den begränsade patientpopulation som aktuell 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 Sibnayas 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. Då Sibnaya och jämförelsealternativen utgörs av samma alkaliserande komponenter utgår TLV, med stöd av en biologisk rimlighet, att effekten mellan behandlingarna är jämförbar.

Hälsoekonomiskt underlag

Mot bakgrund av ovanstående bedömning avseende Sibnayas relativa effekt har TLV inte beaktat företagets hälsoekonomiska modell som utgår från en effektfördel för Sibnaya. I modellen genererar Sibnaya både fler levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår över tid till följd av en långsammare progression i sjukdomen jämfört med standardbehandling. TLV utgår i stället från en kostnadsjämförelse mellan Sibnaya i jämförelse med Kajos och/eller natriumbikarbonat.

Resultatet i TLV:s grundscenario påvisar att läkemedelskostnaden är mellan cirka 53 000 kronor till cirka 258 000 kronor högre per patient och år för behandling med Sibnaya jämfört med Kajos och/eller natriumbikarbonat i de olika ålders- och viktkategorierna.

Bedömning av högre kostnad

Angående företagets begäran att TLV ska acceptera en högre rimlig kostnad för behandling med Sibnaya än vad TLV vanligtvis accepterar gör TLV följande bedömning.

Med hänsyn tagen till behovs- och solidaritetsprincipen tillämpar TLV sedan tidigare principen att acceptera en högre kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling av svåra tillstånd än vid behandling av lindriga tillstånd. I vissa tidigare ärenden

3112/2022

har TLV därutöver även accepterat en högre kostnad per vunnet QALY, än vad TLV vanligtvis gör, bland annat med hänvisning till tillståndets sällsynthet, det vill säga att det är frågan om få patienter som är aktuella för behandling. TLV har då även tagit hänsyn till att det varit fråga om mycket svåra sjukdomstillstånd.

I det aktuella ärendet har företaget inte visat att behandling med Sibnaya innebär en hälsovinst i form av vunna QALY jämfört med relevant jämförelsealternativ, varför TLV tillämpar en kostnadsjämförelse. En bedömning om högre rimlig kostnad per vunnet QALY förutsätter att behandlingen medför en hälsovinst. Redan på den grunden bedömer TLV att det inte finns skäl att acceptera en högre rimlig kostnad för behandling med Sibnaya än vad TLV vanligtvis accepterar.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, överläkare Eva Swahn, professorn Sofia Kälvemark Sporrang och avdelningschef Magnus Thyberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Marie Löfling. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Emin Ekström och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Staffan Bengtsson

Marie Löfling

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.