

SÖKANDE

Fresenius Kabi AB
Rapskatan 7
751 74 Uppsala

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 24 mars 2023 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ketosteril	Filmdragerad tablett		Blistert, 100 tabletter	539083	600,00	658,25

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av patienter vilka har förskrivits en proteinreducerad kost med proteinnivåer på mindre eller lika med 0,4 g/kg/dag.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

ANSÖKAN

Fresenius Kabi AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning till behandling av patienter med kronisk njursjukdom vilkas glomerulära filtrationshastighet är ≤ 25 mL/min/1,73 m² och vilka har förskrivits en proteinreducerad kost med proteinnivåer på $\leq 0,4$ g/kg/dag.

UTREDNING I ÄRENDET

Ketosteril är ett läkemedel avsett som profylax mot och behandling av skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinmetabolism hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med proteinreducerad kost, dvs. ≤ 40 g/dag. Detta gäller patienter vars glomerulära filtrationshastighet (GFR) är ≤ 25 ml/min/1,73 m².

Läkemedlets aktiva substanser är keto- och/eller hydroxyanaloger av aminosyrorna leucin, isoleucin, valin, fenylalanin och metionin samt aminosyrorna lysin, treonin, tryptofan och histidin i naturlig form.

Kronisk njursjukdom (CKD) innebär onormala förändringar i njurarnas struktur och funktion som förekommit under mer än tre månader. Kronisk njursjukdom klassificeras i fem stadier utifrån hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut vilket anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). Minskning av utsöndringsförmågan av restprodukter leder till uremi (urinförgiftning) som ger uremiska symtom som bland annat trötthet, klåda, matleda och illamående och uppstår vanligen i CKD stadium fyra (GFR 15–29 ml/min/1,73 m²) och CKD stadium fem (GFR <15 ml/min/1,73 m²).

Patienter som uppvisar uremiska symtom rekommenderas behandling med proteinreducerad kost för att lindra symptomen, minska sekundära metabola konsekvenser av uremi såsom acidosis, fosfatretention och hyperkalemi samt förlänga tiden fram till njurersättande behandling. Val av proteinnivå är beroende av patientens uremiska symtom, förmåga att upprätthålla energibalans och möjlighet att följa givna kostråd. Riktlinjerna rekommenderar ett proteinintag på 0,6 till 0,8 g/kg kroppsvikt per dygn där andelen högvärdigt protein sänks till minst 50 procent vid förskrivning av proteinreducerad kost. Proteinreducerad kost med denna proteinnivå benämns hädanefter som lågproteinkost (LPD). Vid ett intag under 0,6 g/kg/dygn, under 40 g protein/dygn, eller lågt intag av högvärdigt protein, rekommenderas tillskott av essentiella aminosyror. Proteinreducerad kost med ett proteinintag mellan 0,3–0,4 g/kg/dygn benämns hädanefter som VLPD, vilket syftar till ett väldigt lågt proteinintag.

Företaget anger att LPD är relevant jämförelsealternativ eftersom det motsvarar klinisk praxis vid förskrivning av proteinreducerad kost i Sverige. Vidare hävdar företaget att patienter som förskrivs behandling med mycket lågt proteinintag ($\leq 0,6$ g/kg/dag) måste komplettera med ketoanaloger för att säkerställa tillräckligt intag av essentiella aminosyror. Ketosteril är den enda registrerade produkten i Sverige som är avsett som profylax och behandling av skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinomsättning hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med proteinreducerad kost som kräver tillskott av essentiella aminosyror. Enligt företaget finns inga andra lämpliga behandlingar tillgängliga som förhindrar ackumulering av kvävehaltiga avfallsprodukter som orsakar uremi.

3827/2022

Företaget har kommit in med tre studier som undersöker effekt och säkerhet av VLPD (0,3 g protein/kg/dag) med tillskott av Ketosteril jämfört med LPD (0,6 g protein/kg/dag). Företaget hävdar att behandling med Ketosteril som tillägg till VLPD minskar symtom av njursvikt (uremi) och därigenom indirekt förlänger tid till njurersättande behandling.

I en av de studier företaget hänvisar till, Garneta (2016), framgår att avhopsfrekvensen under 15 månader var tre procent i både behandlings- och jämförelsearmen. I uppföljningsstudien Garneata (2022), som företaget hänvisar till, visar resultaten att samtliga patienter i båda armarna har förlorat sin njurfunktion vid månad 150.

Enligt Svenskt Njurregisters årsrapport för 2022 uppgår antalet nyupptagna patienter i njurersättande behandling under 2021 till 1 164 patienter. Av dessa patienter har 99 patienter transplanterats under 2021 (8,5 procent).

Ansökt pris för Ketosteril är 658,25 kronor per förpackning (AUP). Baserat på rekommenderad dosering enligt produktresumén motsvarar detta en läkemedelskostnad på mellan 79 kronor och 158 kronor per patient och dag.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där VLPD med tillägg av Ketosteril jämförs mot LPD för vuxna patienter med kronisk njursjukdom i stadium fyra och fem. Företagets analys baseras på att en vuxen patient doserar 12 tabletter om dagen och har full följsamhet till behandling under hela sin livstid. Effekten av VLPD med tillägg av Ketosteril antas även vara konstant under modellens tidshorisont och baseras på studiedata fram till månad 129. Företaget har inte tagit hänsyn till att en del av patienterna genomgår njurtransplantation i stället för att behandlas med dialys.

I företagets grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril vara kostnadsbesparande med cirka 865 000 kronor och resultera i en livskvalitetsvinst på 0,86 kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med LPD.

SKÅLEN 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.

3827/2022

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.

TLV gör följande bedömning

I dag saknas läkemedelsalternativ till Ketosteril inom läkemedelsförmånerna för att tillgodose behovet av essentiella aminosyror vid förskrivning av proteinintag under 0,6 g/kg/dag. Mot denna bakgrund bedömer TLV att LPD (0,6–0,8 g protein/kg/dag) som inte kräver tillskott av essentiella aminosyror är relevant jämförelsealternativ, eftersom detta motsvarar klinisk praxis vid förskrivning av proteinreducerad kost i Sverige.

Företaget har kommit in med kliniska studier där VLPD (0,3 g protein/kg/dag) med tillskott av Ketosteril jämförs mot behandling med LPD (0,6 g protein/kg/dag). TLV bedömer att VLPD med tillskott av Ketosteril har bättre effekt avseende de primära utfallsmåtten fördröjning av tid till njurersättande behandling eller minskning av försämringstakten av njurfunktion (>50% minskning av initial GFR) jämfört med LPD.

Med hänsyn till att det kliniskt vedertagna begreppet VLPD oftast definieras som ett proteinintagsintervall på 0,3–0,4 g/kg/dag, godtar TLV företagets föreslagna förmånsbegränsning gällande proteinnivå trots att de kliniska studierna enbart visar effekten av Ketosteril som tillägg till proteinnivåer på 0,3 g/kg/dag.

TLV bedömer, med stöd av data i Svenskt Njurregisters årsrapport 2022, att cirka 8,5 procent av patienterna kommer att genomgå en njurtransplantation i stället för behandling med dialys. Vidare bedömer TLV, med stöd av studiedata från Garneata (2016), att det inte är rimligt att anta att patienter har full följsamhet till behandling med Ketosteril och att det inte är rimligt att anta att effekten av Ketosteril är konstant under hela modellens tidshorisont. TLV justerar därför avhoppsfrekvensen i sin analys för att motsvara den frekvens som rapporteras i studien samt antar en konstant effekt fram till månad 129 men att samtliga patienter som står på kostbehandling vid denna tidpunkt därefter påbörjar dialys. TLV bedömer även att doseringen av Ketosteril i klinisk verklighet är osäker och troligtvis underskattad i företagets grundscenario eftersom produktresumén anger en dosering på 12–24 tabletter om dagen. TLV utgår därför i sin analys från mittpunkten i dosintervallet, det vill säga 18 tabletter per dag.

I TLV:s grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril vara kostnadsbesparande med cirka 682 000 kronor och resultera i en livskvalitetsvinst på 0,58 kvalitetsjusterade levnadsårs i jämförelse med LPD. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser

3827/2022

visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett svårighetsgrad. Antaganden om mortalitetsrisker, avhoppsfrekvens och andelen patienter som behandlas med peritonealdialys respektive hemodialys har stor påverkan på resultatet. Osäkerheterna i TLV:s resultat bedöms därmed vara medelhöga.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset med den förmånsbegränsning som företaget har ansökt om. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast för behandling av patienter vilka har förskrivits en proteinreducerad kost med proteinnivåer på $\leq 0,4$ g protein/kg/dag. Företaget ska tydligt informera om ovanstående förmånsbegränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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, docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, universitetslektorn Martin Henriksson, professorn Sofia Kälvemark Sporrang, intressepolitisk chef Eva-Maria Dufva, avdelningschef Magnus Thyberg. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sarah Lindbo. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Ines Masinovic och juristen Sofia Palmqvist deltagit.

Staffan Bengtsson

Sarah Lindbo

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.