



Läkemedelsförmånsnämnden

BESLUT

1 (5)

Datum
2005-03-02

Vår beteckning
1430/2004

SÖKANDE

AMGEN AB
Box 34107
100 26 Stockholm

Företrädare: Johan Bondestam

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT

Läkemedelsförmånsnämnden beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 3 mars 2005 till i tabellen angivna priser.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|------------------|--------|-------|---------|--------------|--------------|
| Mimpara | Tabl filmdrag | 30 mg | 28 st | 016868 | 1790,60 | 1871,50 |
| Mimpara | Tabl filmdrag | 60 mg | 28 st | 016791 | 3197,60 | 3306,50 |
| Mimpara | Tabl filmdrag | 90 mg | 28 st | 016802 | 4604,60 | 4741,50 |

Villkor

Mimpara ingår i läkemedelsförmånerna till och med den 1 mars 2007.

ANSÖKAN

AMGEN AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

| Namn | Form | Styrka | Förp. | Varunr. | AIP (SEK) |
|---------|---------------|--------|-------|---------|-----------|
| Mimpara | Tabl filmdrag | 30 mg | 28 st | 016868 | 1790,60 |
| Mimpara | Tabl filmdrag | 60 mg | 28 st | 016791 | 3197,60 |
| Mimpara | Tabl filmdrag | 90 mg | 28 st | 016802 | 4604,60 |

UTREDNING I ÄRENDET

Mimpara är avsett för behandling av sekundär hyperparatyreoidism (hPT) hos patienter med avancerad njursvikt i kronisk dialysbehandling och reduktion av hyperkalcemi hos patienter med parathyreoideakarcinom.

Sekundär hyperparatyreoidism (hPT) är en vanlig och allvarlig metabolisk störning hos patienter med kronisk njursvikt och utvecklas tidigt, även före initiering av dialys. Dessa patienter har en försämrad utsöndring av fosfat och en minskad produktion av vitamin D vilket medför svårigheter att upprätthålla fysiologiska koncentrationer av bl.a. kalcium och fosfat. Detta resulterar i att koncentrationen av parathormon (PTH), som produceras i bisköldkörteln och vars utsöndring primärt regleras av kalciumkännande receptorer på ytan av bisköldkörteln ökar. Problemen är speciellt uttalade hos patienter med avancerad njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling, och en tilltagande sjukdom förvärrar problemen. Dialysen räcker inte till. Detta leder på sikt till skadeverkningar i en rad organ, hjärta, njure, bisköldkörtel och skelett. Skadeverkningarna medför att dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar är hög. Bortoperation av bisköldkörteln, svår benvärk och patologiska frakturer som är invalidiserande är exempel på andra vanliga komplikationer. Diagnostiska kännetecken för sjukdomen är onormala nivåer av följande biokemiska markörer:

- Serum parathormon, iPTH (>33,0 pmol/l)
- Hyperfosfatemi (>1,8 mmol/l)
- Hypo-<2,1 mmol/l eller hyperkalcemi (>2,4 mmol/l)
- Hög kalcium-fosfat produkt, CaxP (>4,4 mmol²/l²)

Så gott som alla dialyspatienter drabbas av sekundär hPT. Behandlingen syftar till att få nivåerna av PTH, CaxP, kalcium och fosfat inom vissa fastställda målvärden för att minska risken för komplikationer och för tidig död. Vitamin D och fosfatbindare, som finns tillgängliga idag, har visat sig inte vara tillräckliga för att uppnå en adekvat kontroll av de fyra markörerna. God kontroll av en resulterar i sämre kontroll av de övriga.

Parathyreoideakarcinom är en extremt sällsynt tumörform och förorsakas i 1-2 % av malign tumör i bisköldkörteln. De kliniska symtomen vid parathyreoideakarcinom är förhöjda

serumkoncentrationer av kalcium med påverkan på benvävnaden och njurarna. Behandling och kontroll av hyperkalcemi är viktig hos alla patienter med parathyreoideakarcinom.

Utsöndringen av parathormon (PTH) regleras primärt av kalciumavkännande receptorer belägna på ytan av bisköldkörtelns huvudceller. Mimpara (cinacalcet) är ett läkemedel med en ny verkningsmekanism som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Mimpara ges som tillägg till sedvanlig behandling med fosfatreducerande behandling och aktivt D-vitamin och ger hos majoriteten av patienterna en sänkning av PTH, CaxP i serum, Se-kalcium och Se-fosfat.

Effekt

Sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med kronisk njurinsufficiens i dialysbehandling
I tre pivotala, randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier behandlades 1136 patienter som stod både på hemodialys och peritonealdialys. Behandlingen gavs i sex månader och i den tiden ingick en dostitreringsfas på 10-14 veckor. Medelkoncentrationen av iPTH vid baslinjen i studierna var 733 och 683 p/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet-respektive placebogrupperna. Behandlingen gavs som tillägg till sedvanlig behandling med fosfatbindare och cirka två tredjedelar av patienterna fick även aktivt vitamin D. Signifikant minskning av PTH, serumkalcium-fosfatprodukten (CaxP), kalcium och fosfornivån sågs hos cinacalcetbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Resultaten var jämförbara i samtliga tre studier.

Behandling av hyperkalcemi vid paratyreoideakarcinom

Detta är ett mycket sällsynt tillstånd och den kliniska erfarenheten är begränsad. Vid godkännandet hade man resultat från 21 patienter och 15 uppnådde resultat definierad som en sänkning av Se-kalcium 0,25 mmol/L vid slutet av titreringsfasen. Hos enstaka patienter fick man en betydande sänkning av Se-kalciumhalten.

Biverkningar

Sekundär hyperparatyreoidism

Data finns från kontrollerade studier som omfattar 656 patienter som behandlats med Mimpara och 470 patienter som behandlats med placebo i upp till sex månader. De vanligaste rapporterade biverkningarna var illamående, som förekom hos 31 % av Mimparabehandlade och 19 % av placebobehandlade patienter, samt kräkningar som förekom hos 27 % av Mimparabehandlade och 15 % av placebobehandlade patienter. Dessa biverkningar var lindriga till måttliga och övergående hos flertalet patienter..

I patientpopulationen *paratyreoideakarcinom* har Mimpara generellt samma biverkningsprofil som hos patienter med kronisk njursjukdom. Illamående och kräkningar var vanligast.

Hälsoekonomi

Företaget har presenterat en hälsoekonomisk modell där Mimpara tillsammans med standardbehandling jämförs med enbart standardbehandling för sekundär hyperparatyreoidism.

Patienter med kontrollerade nivåer av PTH, kalcium och fosfat har en något lägre dödlighet i hjärt-och kärlsjukdomar. Eftersom det ännu inte finns långtidsdata på mortalitet har dödlighet modellerats baserat på uppgifter i en internationell databas med dialyspatienter. Effektmåttet i modellen är vunna levnadsår, eftersom livskvalitetmätningar för patienterna saknas. Livskvaliteten för dialyspatienter är generellt sett mycket låg.

Kostnaderna i modellen kommer från en retrospektiv, belgisk studie och någon anpassning till svensk klinisk praxis har inte gjorts. Företaget har försökt att validera dessa kostnader, men det råder fortfarande osäkerhet om huruvida de kostnader som använts är giltiga även för svenska förhållanden.

Med företagets antaganden om kostnader och effekter bedöms användningen vara kostnadseffektiv för dialyspatienter med sekundär hyperparatyroidism.

Med hänvisning till den begränsade patientpopulationen har någon hälsoekonomisk analys för indikationen paratyroideakarcinom inte gjorts.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden gör följande bedömning.

Sekundär hyperparathyreodism är en allvarlig metabolisk störning hos patienter med kronisk njursvikt orsakad av svårigheter att upprätthålla fysiologiska koncentrationer av bl.a. parathormon (PTH), kalcium och fosfat. Detta leder på sikt till skador i en rad organ, hjärta, njure, bisköldkörtel, och i skelettet. Skadeverkningarna medför att dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar är hög hos dessa patienter. Bortoperation av bisköldkörteln och svår benvärk och patologiska frakturer som är invalidiserande är exempel på andra vanliga komplikationer. Så gott som alla dialyspatienter drabbas av sekundär hPT. Behandlingen syftar till att få nivåerna av PTH, CaxP, kalcium och fosfat inom vissa fastställda målvärden för att minska risken för komplikationer och för tidig död. Idag används Vitamin D och fosfatbindare i kombination. Men detta har inte varit tillräckligt för att få en adekvat kontroll över de fyra

markörerna PTH, CaxP, kalcium och fosfat. God kontroll över en av markörerna resulterar i sämre kontroll av de övriga. Mimpara, som ska användas tillsammans med Vitamin D och fosfatbindare, har i kliniska prövningar minskat alla markörerna.

Företagets hälsoekonomiska analys tyder på att användningen av Mimpara hos dialyspatienter med sekundär hPT är kostnadseffektiv. Idag saknas dock effekter av långtidsbehandling med Mimpara och även mätningar av patienternas livskvalitet. Det råder också viss osäkerhet när det gäller kostnaderna för mimparabehandling under svenska förhållanden. Detta gör den hälsoekonomiska analysen osäker.

Patienter som är aktuella för behandling med Mimpara är svårt sjuka och det är angeläget att de kan få tillgång till adekvat behandling. Mimpara kan vara ett värdefullt tillskott i behandling av patienter med sekundär hyperparathyreodism och för patienter med paratyroideakarcinom. Vid en samlad bedömning anser Läkemedelsförmånsnämnden därför att tillräckligt starka skäl talar för en subvention och att Mimpara ska ingå i förmånerna till det ansökta priset. Den osäkerhet som nyss angivits motiverar dock att subventionen tidsbegränsas till den 1 mars 2007.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, fil.dr Ulf Persson, överläkare Eva Andersdocent Lars-Åke Levin, överläkare Rurik Löfmark, universitetslektor Anna-Karin Furhoff, överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d. riksdagsledamot Ingrid Andersson och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin. I handläggningen har även deltagit Johanna Jacob och Leif Lundquist.

Axel Edling

Kerstin Ranning Westin