

Datum
2015-02-19

Vår beteckning
3590/2014

SÖKANDE

Fresenius Medical Care Sverige AB
Box 548
192 51 Sollentuna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2015-02-20 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Velphoro	Tuggtablett	500 mg	Burk, 90 tabletter	587946	1 683,00	1 763,50

Begränsningar

Subventioneras endast för patienter som inte uppnår tillfredställande effekt av läkemedel innehållande en kombination av kalciumacetat och magnesiumkarbonat eller då detta inte anses lämpligt.

Villkor

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

ANSÖKAN

Fresenius Medical Care Sverige AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Velphoro	Tuggtablett	500 mg	Burk, 90 tabletter	587946	1 683,00

UTREDNING I ÄRENDET

Hyperfosfatemi är ett tillstånd som nästan alltid förknippas med patienter med kronisk njursjukdom som står på dialys. Tillståndet är en följd av att njuren inte kan göra sig av med överflödigt fosfat vilket ger förhöjda och farliga nivåer av fosfat i blodet (hyperfosfatemi), men även en obalans i systemen som reglerar kalcium, D-vitamin och parathormon. Detta i sin tur leder till skador på skelett, hjärta och kärl.

Velphoro är indicerat för kontroll av serumfosfatnivåer hos vuxna patienter med kronisk njursvikt (CKD) som behandlas med hemodialys (HD) eller peritonealdialys (PD). Den aktiva substansen i Velphoro, sukrojärn(III)oxihydroxid, är en fosfatbindare. När det intas i samband med måltider binder järnet i Velphoro till fosfatet från födan inuti tarmen och hindrar det från att tas upp av kroppen, vilket bidrar till att hålla nere fosfatnivåerna i blodet.

I den medicinska behandlingen av hyperfosfatemi används läkemedel vilka verkar som fosfatbindare i tarmen när de intas i samband med måltid. Bundet fosfat tas inte upp av kroppen utan utsöndras med avföring. Det finns olika typer av fosfatbindare på marknaden:

- Kalciuminnehållande fosfatbindare (Kalcidon, Calcitugg och Kalcipos)
- Kalcium- och magnesiuminnehållande fosfatbindare (Osvaren)
- Kalciumfria fosfatbindare (Renagel, Renvela, Fosrenol och Velphoro)

I första hand används idag de relativt billiga kalciuminnehållande fosfatbindare (*Kalcidon*, *Calcitugg* och *Kalcipos*) vilka binder fosfat i födan. En nackdel med de kalciuminnehållande fosfatbindarna är att de i betydande utsträckning absorberas vilket kan orsaka hyperkalcemi och bidra till en ogynnsam kalk-fosfat produkt. Högt kalciumintag hos dialyspatienter leder till ökad risk för kärlförkalkning vilket leder till att utrymmet för behandling med kalciuminnehållande fosfatbindare är begränsat.

På marknaden finns också *Osvaren* som innehåller kalcium och magnesium, som båda har fosfatbindande egenskaper. Därmed blir den fosfatsänkande effekten per gram kalcium större jämfört med fosfatbindare som endast innehåller kalcium. Detta utgör därför ett alternativ till de patienter som löper risk för hyperkalcemi med de enbart kalciuminnehållande fosfatbindarna.

Velphoro tillhör de kalciumfria fosfatbindarna tillsammans med *Renagel*, *Renvela* och *Fosrenol*. De kalciumfria fosfatbindarna har generellt sett ett högre pris än de

kalciuminnehållande fosfatbindarna. I de fall Osvaren inte sänker fosfatnivåerna tillräckligt mycket utan att leda till en för hög risk för hyperkalcemi, bör patienterna byta till någon av de kalciumfria fosfatbindarna.

Effekten av Velphoro har undersökts i en direkt jämförande studie¹ med sevelamer (Renagel och Renvela). Detta var en randomiserad, prospektiv, öppen, multicenter, klinisk fas 3-studie med 1 055 vuxna med långvarig njursjukdom och hyperfosfatemi (serumfosfatnivåer $\geq 1,94$ mmol/l) för att undersöka effekt och säkerhet för Velphoro i denna patientpopulation. Studiens primära syfte var att fastställa non-inferiority (likvärdighet) av Velphoro jämfört med sevelamer. Effektmåttet var att utvärderade förändringar i serumfosfatnivåer från baseline i de två behandlingsgrupperna, Velphoro vs sevelamer. Alla patienter stod på antingen hemodialys eller peritonealdialys, och behandlades med antingen Velphoro eller sevelamer under 24 veckor. Resultatet från studien visar att Velphoros effekt att sänka serumfosfatnivåer hos dialyspatienter har likvärdig effekt som sevelamer, men med ett reducerat antal tabletter av Velphoro jämfört med sevelamer, och således kan man anta en bättre följsamhet för dessa patienter.

Den fosfatsänkande effekten har tidigare (diarienummer 1266/2008) bedömts som likvärdig mellan Osvaren och de kalciumfria fosfatsänkande alternativen (Renagel och Fosrenol).

Företagets hälsoekonomiska modell består av en prisjämförelse mellan Velphoro, Renagel/Renvela och Fosrenol. Då dosjusteringar sker efter behov varierar dosen för denna typ av läkemedel, vilket innebär svårigheter i att uttala sig om en exakt dosering och därmed en exakt behandlingskostnad. Detta innebär att kostnaden beräknas baserat utifrån doseringsspann och resulterar därmed också i ett kostnadsintervall.

Den i jämförelsen antagna normaldoseringen vid behandling med Velphoro är baserad på doseringen i den ovan nämnda studien. Den beräknade normaldoseringen² för Renagel/Renvela och Fosrenol baseras på den angivna definierade dygnsdosen (DDD) av WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Antagande om lägsta och maximala dosering hämtas från produktresumén för respektive läkemedel. För Velphoro anges den lägsta och maximala dosen, för Fosrenol anges den lägsta och maximala underhållningsdosen och för Renagel/Renvela anges den lägsta startdosen samt underhållande dos. Kostnaderna presenteras i tabell 1.

Tabell 1 Läkemedelskostnad per dag, företagets grundscenario

Produkt	Behandlingskostnad per dag, AUP SEK (gram)		
	Normaldos	Lägsta dos	Maxdos
Velphoro	64,68 (1,65)	58,8 (1,5)	117,6 (6,0)
Renagel/Renvela	81,24 (6,4)	30,45 (2,4)	76,12 (6,0)
Fosrenol	84,15 (2,25)	56,10 (1,5)	112,2 (3,0)

¹ J. Floege, A. C. Covic, M. Ketteler, A. Rastogi, E. M. Chong, S. Gaillard, et al., "A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients," *Kidney Int*, vol. 86, pp. 638-47, Sep 2014.

² Den förväntade dagliga dosen för uppnådd kontroll av serum-fosfor-nivåerna

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska 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.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Om det finns särskilda skäl får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (begränsning). TLV får också förena sina beslut med andra särskilda villkor. Dessa möjligheter framgår av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. En begränsning måste vara utformad så att den får ett genomslag i den kliniska vardagen och därmed utgör ett verksamt instrument för att begränsa användningen av läkemedlet till de patienter där användningen framstår som kostnadseffektiv. Endast om en sådan begränsning kan göras med tillräcklig säkerhet kan det vara motiverat att göra begränsningar av subventionen.

TLV gör följande bedömning.

Hyperfosfatemi är en vanlig komplikation vid hemo- eller peritonealdialysbehandling. De sjuka njurarna kan inte längre utsöndra fosfat och det blir också obalans i systemen som reglerar kalcium, D-vitamin och parathormon. Detta kan i sin tur leda till kärlförkalkning, med ökad risk för hjärtkärlsjukdomar eller död, samt osteoporos. TLV bedömer svårighetsgraden för hyperfosfatemi som medelhög.

TLV anser att relevant jämförelsealternativ till behandling med Velphoro är behandling med Renegel/Renvela och Fosrenol då dessa läkemedel tillsammans utgör den klass av fosfatbindare som, i likhet med Velphoro, är kalciumfria. Indikationerna för dessa läkemedel är desamma, med undantag för att Velphoro endast används till dialyspatienter, till skillnad ifrån Renegel/Renvela och Fosrenol, som även kan användas till patienter som inte står på dialys.

TLV bedömer också att det är relevant att beakta kostnad och effekt för Velphoro jämfört med Osvaren. Osvaren kostar mindre än så väl Fosrenol och Renegel/Renvela och i de fall patienterna får en tillfredställande fosfatsänkande effekt av Osvaren utan att löpa risk för hyperkalcemi är detta ett bättre alternativ ur ett kostnadsperspektiv jämfört med de kalciumfria fosfatbindarna.

Företaget har inte inkommit med några studier avseende effekten mellan Velphoro och Fosrenol. Däremot har non-inferiority visats för signifikant reduktion av serumfosfat hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemo- och/eller peritonealdialys mellan Velphoro och sevelamer (Renagel/Renvela). TLV har tidigare bedömt att den fosfatsänkande effekten är likvärdig mellan Osvaren och de kalciumfria fosfatsänkarna läkemedlen (Renagel och Fosrenol).

Då den kliniska effekten mellan Velphoro och Renagel/Renvela får anses likvärdig har företaget inkommit med en kostnadsminimeringsanalys mellan dessa läkemedel. Mellan Velphoro och Fosrenol är det dock endast möjligt att jämföra pris och läkemedelskostnad, då inga kliniska studier mellan läkemedlen finns att tillgå.

TLV bedömer att kostnaden vid normaldosering är det viktigaste utfallet vid kostnadsjämförelsen.

Baserat på angiven normaldosering i produktresumén för respektive läkemedel resulterar kostnadsintervallet per dag till 59-78 kronor för Velphoro, 71-81 kronor för Renagel/Renvela och 49-99 kronor för Fosrenol. Detta innebär att Velphoro har den näst lägsta kostnaden samt den lägsta av de högsta kostnaderna inom kostnadsspannet.

Skillnader i behandlingskostnad vid lägsta respektive maximal dosering är något svårare att uttala sig om, då definitionen för vad som anges som lägsta respektive maximala dos skiljer mellan läkemedlen. Sannolikt har Velphoro en något högre kostnad vid lägsta och maximala dosering, dock antas dessa skillnader och för dessa doseringsförfaranden inte vara avgörande för resultatet.

TLV bedömer att behandling med Velphoro är kostnadseffektiv alternativt kostnadsneutral jämfört med Renagel/Renvela samt att sannolikheten är låg för att läkemedelskostnaden vid behandling med Velphoro är högre än läkemedelskostnaden vid behandling med Fosrenol.

Läkemedelskostnaden för Osvaren motsvarar ca 10 kronor per dag. TLV bedömer inte att behandling med Velphoro är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med behandling med Osvaren, om patienter uppnår tillfredsställande effekt av Osvaren.

Velphoro bör därför subventioneras till patienter där läkemedel innehållande kombinationen kalciumacetat och magnesiumkarbonat inte haft tillfredsställande effekt. För att bidra till att begränsningen får genomslag vid förskrivning av läkemedlet, ska företaget åläggas att tydligt informera om begränsningen i alla sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Sammantaget, och med hänsyn taget även till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda, för att med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. bevilja begränsad subvention till de patienter som inte uppnår tillfredsställande effekt av läkemedel innehållande en kombination av kalciumacetat och magnesiumkarbonat eller då detta inte anses lämpligt. Beslutet ska, med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m., förenas med ett villkor om att företaget i all sin marknadsföring och annan information tydligt ska informera om

ovanstående begränsning. Ansökan ska därför beviljas i enlighet med ovan angiven begränsning och villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), läkemedelschefen Maria Landgren, oppositionslandstingsrådet Dag Larsson, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt. Föredragande har varit medicinska utredaren Parshin Saadatirad. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Sara Dalin och juristen Lena Telerud.

Stefan Lundgren

Parshin Saadatirad