

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ketosteril

(alfa-ketofenylalanin, alfa-ketoleucin, alfa-ketovalin, D,L-alfa-hydroximetionin, D,L-alfa-ketoisoleucin, histidin, lysin, treonin, tryptofan, tyrosin)

Utvärderad indikation

Profylax och behandling av skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinomsättning hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med proteinreducerad kost, dvs. ≤ 40 g/dag. Detta gäller patienter vars glomerulära filtrationshastighet är ≤ 25 mL/min/1,73 m².

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ketosteril
Aktiv substans	alfa-ketofenylalanin, alfa-ketoleucin, alfa-ketovalin, D,L-alfa-hydroximetionin, D,L-alfa-ketoisoleucin, histidin, lysin, treonin, tryptofan, tyrosin
ATC-kod	Vo6DD
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Fresenius Kabi AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2023-05-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	För vuxna patienter med kronisk njursjukdom där njurfunktionen är kraftigt nedsatt och som behandlas med proteinreducerad kost ($\leq 0,6$ g protein/kg/dag).
Relevant jämförelsealternativ	Lågproteinkost (0,6 g protein/kg/dag)
Antal patienter i Sverige	Cirka 500 till 1000 patienter behandlades årligen under 2006 till 2019 med läkemedel ATC-kod Vo6DD (aminosyror, inklusive kombinationer med polypeptider) enligt läkemedelsstatistik från Socialstyrelsen.
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	Nytt terapiområde

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ketosteril		100 tabletter	600,00	658,25

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sarah Lindbo (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (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 experter: Andreas Jonsson överläkare konsulterades i tidigare ärendet dnr. 4053/2021 gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3827/2022

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

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	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 **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

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

Villkorstext

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

- Kronisk njursjukdom (CKD) innebär onormala förändringar i njurarnas struktur och funktion som förekommit i mer än tre månader. Sjukdomen klassificeras utifrån fem stadier med avseende på hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut vilket anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR).
- Patienter i CKD stadium fyra och fem med $GFR \leq 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ har en kraftigt nedsatt njurfunktion vilket ofta leder till uremi (urinförgiftning) som ger uremiska symtom i form av trötthet, klåda, matleda, illamående, sömnproblem och koncentrationsproblem.
- Patienter med CKD och uttalade uremiska symtom rekommenderas idag behandling med proteinreducerad kost. Vid ett väldigt lågt proteinintag behöver patienten tillskott av essentiella aminosyror.
- Ketosteril är ett kosttillskott som är avsett som profylax mot, och behandling av, skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinmetabolism hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom med $GFR \leq 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ och som behandlas med proteinreducerad kost, det vill säga $\leq 40 \text{ g/dag}$.
- Ketosteril innehåller fem essentiella aminosyror i deras naturliga form, keto- och hydroxyanaloger till fem andra essentiella aminosyror och den semi-essentiella aminosyran histidin.
- Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med kronisk njursjukdom vilkas GFR är $\leq 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ och vilka har förskrivits en proteinreducerad kost med proteinnivåer $\leq 0,4 \text{ g/kg/dag}$ och därför behöver tillskott av essentiella aminosyror/ketoanaloger.
- Det saknas idag läkemedelsalternativ till Ketosteril som tillgodoser behovet av essentiella aminosyror vid förskrivning av proteinreducerad kost som kräver tillskott av essentiella aminosyror. Lågproteinkost (LPD, från engelskan *low protein diet*) med proteinnivåer på 0,6–0,8 g/kg/dag kräver inte tillskott av essentiella aminosyror och är det som rekommenderas för patienter i svensk klinisk praxis som förskrivits proteinreducerad kost. TLV bedömer därför, i enlighet med företaget, att relevant jämförelsealternativ är LPD.
- VLPD (från engelskans *very low protein diet*) med ett proteinintag på 0,3 g/kg/dag med tillägg av Ketosteril har i kliniska studier visats fördröja tiden fram till start av njurersättande behandling (dialys eller njurtransplantation) och minska försämrings-takten av njurfunktion (>50 % minskning från initial GFR) hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium fyra och fem. Jämförelsearmen i dessa studier utgjordes av LPD med en proteinnivå på 0,6 g/kg/dag. TLV bedömer att VLPD med tillägg av

Ketosteril har bättre effekt än LPD avseende att fördröja tid till njurersättande behandling och minska försämringstakten av njurfunktion.

- Med hänsyn till att det kliniskt vedertagna begreppet VLPD vanligtvis definieras av ett proteinintag på 0,3–0,4 g/kg/dag, godtar TLV företagets föreslagna förmånsbegränsning gällande proteinnivå trots att de kliniska studierna enbart visar effekten av behandling med proteinintag på 0,3 g/kg/dag med tillskott av Ketosteril.
- Ansökt pris för Ketosteril är 658,25 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter. Baserat på rekommenderad dosering motsvarar detta en läkemedelskostnad på 28 831 till 57 663 kronor per patient och år.
- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där VLPD med tillskott av Ketosteril jämförs mot LPD för vuxna patienter med kronisk njursjukdom 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+Ketosteril antas även vara konstant under modellens tidshorisont. Företaget antar att behandling med en proteinreducerad kost förlänger tid till dialys men tar inte hänsyn till att en andel patienter genomgår njurtransplantation.
- Enligt företagets grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillskott av Ketosteril vara kostnadsbesparande med cirka 865 000 kronor och resultera i en livskvalitetsvinst på 0,86 kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse med LPD.
- TLV anser att företagets hälsoekonomiska antaganden avseende andelen patienter som genomgår njurtransplantation, klinisk effekt, avhoppsfrekvens, mortalitetsrisker och dosering i klinisk praxis alla är osäkra.
- Enligt 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 levnadsår i jämförelse med LPD. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett svårighetsgrad. Osäkerheterna i TLV:s resultat bedöms därför 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 mindre eller lika med 0,4 g/kg/dag.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Kronisk njursjukdom	1
2.2	Läkemedlet	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	4
3.1	Effektmått	5
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
4	Resultat	12
4.1	Företagets grundscenario.....	12
4.2	TLV:s grundscenario	13
4.3	Budgetpåverkan.....	16
4.4	Samlad bedömning av resultaten	16
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	17
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	17
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	17
6	Regler och praxis.....	18
6.1	Den etiska plattformen	18
6.2	Författningstext m.m.	18
7	Sammanvägning.....	18
8	Referenser.....	20
	Bilagor	23
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	23

1 Bakgrund

Ketosteril utgör ett generiskt läkemedel till det Ketosteril som tidigare förskrivits på licens i Sverige. Ketosteril är även godkänt sen många år tillbaka i andra länder i Europa.

2 Medicinskt underlag

2.1 Kronisk njursjukdom

Kronisk njursjukdom (CKD) definieras som onormala förändringar i njurarnas struktur och funktion som förekommit i mer än tre månader. Den klassificeras i fem stadier utifrån hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut, se Tabell 1 nedan. Den volym som njurarna kan filtrera anges som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR). CKD förekommer i alla åldrar men incidensen ökar med stigande ålder. Sjukdomen är vanligtvis långsamt progredierande och symptomfri i sin mildaste form men som fortskrider till en sjukdom med besvärande symptom med både försämrad livskvalitet och högre risk för död. Tidiga sjukdomssymtom är diffusa, såsom trötthet, illamående och klåda. I ett senare skede är svullnad och ödem, anemi, näringsbrist och hjärtsvikt vanliga symptom [1].

Förutom filtrationsförmågan är även förekomst av protein i urinen ett tecken på njurskada. Detta upptäcks genom att mäta förekomsten av det vanligaste proteinet i blodet, albumin, i urinen. En förhöjd albuminkoncentration i urinen kallas för albuminuri. Minskning av utsöndringsförmågan av restprodukter leder till uremi (urin förgiftning) som ger uremiska symptom som bland annat trötthet, klåda, matleda och illamående och uppstår vanligen i stadium CKD fyra och fem.

Kronisk njursjukdom kan ha flera bakomliggande orsaker och förekommer ofta tillsammans med andra av de stora folksjukdomarna, som typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom [1]. Optimal behandling av dessa bakomliggande sjukdomar är centralt för att förebygga att njursjukdomen försämras. Omvänt medför kronisk njursjukdom en ökad risk för hjärt-kärlkomplikationer och ökad mortalitet.

Tabell 1. Olika stadier i kronisk njursjukdom och hur de definieras utifrån njurens filtrationsförmåga.

Stadium	GFR (ml/min/1,73m ²)	Beskrivning av stadium
1	≥ 90	Normal njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada, till exempel albuminuri.
2	60–89	Lätt nedsatt njurfunktion. Samtidig förekomst av annat tecken på njurskada.
3	30–59	Njursjukdom med mild - måttligt nedsatt njurfunktion
4	15–29	Njursjukdom med kraftigt nedsatt njurfunktion
5	< 15	Njursjukdom i slutstadium eller dialys

Många patienter som befinner sig i CKD stadium fem behöver njurersättande behandling. Denna består av antingen dialys eller njurtransplantation. När patienterna behöver njurersättande behandling är transplantation vanligast för patienter under 75 år medan det för äldre är vanligast med dialys. De vanligaste medicinska orsakerna till en njurtransplantation är glomerunefrit (inflammation i njuren), diabetes, högt blodtryck och ärftliga njursjukdomar [2].

Dialysbehandling ordinerar vid svår njursvikt, uremi, som kan vara akut eller kronisk. Behandling startas i regel när njurfunktionen minskat till 5–10 procent av den normala. Behandling sker vanligtvis på dialysmottagning på eller utanför sjukhus, men kan också utföras i hemmet. De två formerna av dialys som används i Sverige är hemodialys och peritonealdialys.

Njurtransplantation anses vara den bästa behandlingen av svår njursvikt, men begränsad organtillgång och riskfaktorer som hög biologisk ålder, svår diabetes, kardiovaskulär sjukdom, koagulationsrubbningar, infektionssjukdom och malignitet gör att inte alla med behov blir aktuella för njurtransplantation.

Cirka 11 000 personer i Sverige uppskattas ha CKD stadium fyra och fem baserat på data från njurregistret (data från 2021) [2].

2.2 Läkemedlet

Ketosteril fick marknads godkännande den 15 februari 2021 via en decentraliserad procedur med Portugal som referensland. Läkemedlet hade under den regulatoriska godkännandeprocessen namnet ”Ketarenil, filmdragerad tablett” och bedömdes vara generika till originalprodukten Ketosteril, filmdragerad tablett.

De aktiva substanserna i Ketosteril är ketoanaloger av aminosyrorna isoleucin, leucin, feny-lalanin, valin och en hydroxylanalog av metionin samt aminosyrorna lysin, treonin, tryptofan, histidin, och tyrosin i naturlig form. Innehållet av en filmdragerad tablett är specifikt listad i Tabell 2.

Tabell 2. Ketosteril, innehåll i en filmdragerad tablett.

Substans	Mängd (mg)
D,L-alfa-ketoisoleucin, kalciumsalt	67 mg
Alfa-ketoleucin, kalciumsalt	101 mg
Alfa-ketofenylalanin, kalciumsalt	68 mg
Alfa-ketovalin, kalciumsalt	86 mg
D,L-alfa-hydroximetionin, kalciumsalt	59 mg
L-lysinacetat (motsvarande 75 mg L-lysin)	105 mg
L-treonin	53 mg
L-tryptofan	23 mg
L-histidin	38 mg
L-tyrosin	30 mg

2.2.1 Indikation

Ketosteril är 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, det vill säga ≤ 40 g/dag. Detta gäller patienter vars glomerulära filtrationshastighet (GFR) är ≤ 25 ml/min/1,73 m².

2.2.2 Verkningsmekanism

Ketosteril används som nutritionsbehandling vid kronisk njursjukdom. Ketosteril tillåter intag av essentiella aminosyror samtidigt som intaget av aminokväve hålls på en låg nivå.

Efter absorption transamineras¹ keto- och hydroxianalogerna till motsvarande essentiella aminosyror genom att ta kväve från icke essentiella aminosyror. På så sätt minskas bildning av urea genom återanvändning av aminogruppen. Därmed reduceras ackumuleringen av uremiska toxiner. Användning av Ketosteril i kombination med kost med mycket lågt proteininnehåll tillåter minskat kväveintag samtidigt som de skadliga konsekvenserna av otillräcklig proteinkost och malnutrition förhindras.

2.2.3 Dosering/administrering

Ketosteril är en filmdragerad tablett som tas oralt. Om inget annat har ordinerats är dosen för vuxna (70 kg kroppsvikt) fyra till åtta tabletter, tre gånger dagligen i samband med måltider.

¹ Transaminering är en biokemisk process där en aminogrupp överförs från en aminosyra till en ketoanalog.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det nationella vårdprogrammet för kronisk njursjukdom från 2021 [1] anger att syftet med behandling vid kronisk njursjukdom är att bromsa försämring av njurfunktion, förebygga och minska riskerna för kardiovaskulär sjukdom, behandla de metabola komplikationerna, förhindra malnutrition och förbereda patienten för njurersättande behandling eller fortsatt medicinska stödjande behandling. Behandlingsmålen är individanpassade och baseras på patientens symtom och kliniska fynd. Patienter som uppvisar uremiska symtom rekommenderas behandling med proteinreducerad kost för att minska bildandet av toxiska metaboliter och därmed lindra symptomen. Då risk finns för undernäring ska proteinreducerad kost ordineras av njurmedicinsk specialist och genomföras i samråd med dietist knuten till njurmedicinsk enhet. Med en proteinreducerad kost som tillgodoser energi- och proteinbehovet kan undernäring och vikt förlust förebyggas, uremiska symtom lindras och sekundära metabola konsekvenser av uremin, såsom till exempel acidosis och hyperfosfatemi, minskas.

Riktlinjer för nutritionsbehandling vid icke dialysberoende kronisk njursjukdom för vuxna har tagits fram av dietisternas riksförbund och publicerades 2006 [3]. Riktlinjerna anger att vid symtomgivande CDK fyra och fem bör proteinintaget justeras beroende på hur uttalade de uremiska symtomen är. Vid mer uttalade uremiska symtom bör behandling med proteinreducerad kost ordineras av nefrolog och utarbetas av dietist med njurmedicinsk kompetens. Enligt riktlinjerna finns det inga medicinska fördelar med tidig dialysstart. Målen vid behandling med proteinreducerad kost är enligt riktlinjerna att (a) minska uremiska symtom såsom aptitlöshet, illamående, kräkningar, ofrivillig viktneigung, trötthet och klåda, (b) minska sekundära metabola konsekvenser av uremi såsom acidosis, fosfatretention och hyperkalemi, och (c) förlänga tiden fram till dialysstart. Proteinreducerad kost är kontraindicerat vid dialysbehov och vid svår malnutrition.

Val av proteinnivå är beroende av patientens uremiska symtom, förmåga att upprätthålla energibalans och möjlighet att följa givna kostråd. Riktlinjerna förordar en proteinreducerad kost med ett proteinintag på 0,6 till 0,8 g/kg/dygn där andelen högvärdigt protein² sänks till minst 50 procent. Vid ett intag under 0,6 g/kg/dygn, under 40 mg protein/dygn eller lågt intag av högvärdigt protein rekommenderas tillskott med essentiella aminosyror. Riktlinjerna anger att det praktiska genomförandet av kostbehandlingen kan underlättas genom tillägg av essentiella aminosyror vilket minskar kravet på att varje måltid skall innehålla en viss mängd högvärdigt protein. För tillskott av essentiella aminosyror hänvisar riktlinjerna till läkemedlet Aminess som avregistrerades 2021-08-23.

TLV:s kliniska expert anger att Aminess tidigare har använts men behandling idag görs genom optimering av kosten utan tillskott av essentiella aminosyror.

Enligt TLV:s kliniska expert, är proteinreducerad kost i de flesta fall aktuellt först vid GFR under 20 ml/min/1,73 m².

Enligt riktlinjerna för nutritionsbehandling vid icke dialysberoende kronisk njursjukdom är det numera ovanligt i Sverige att rekommendera en proteinrestriktion på 0,3–0,4 g protein/kg/dag. I de enstaka fall som denna kostbehandling ordinerar krävs ett större tillskott av essentiella aminosyror eller ketosyror och en noggrann och tät uppföljning [3]. Detta bekräftas även av uttalande från TLV:s kliniska expert.

Vid uremiska symtom som inte lindras med åtgärderna ovan bör njurersättande behandling övervägas [1].

² Livsmedel från djurriket som kött, fisk, kyckling, ägg och mjölkprodukter, innehåller alla essentiella aminosyror i en bra blandning.

Enligt läkemedelsstatistik från Socialstyrelsen behandlades ungefär 500 till 1000 patienter årligen under 2006 till 2019 med läkemedel ATC-kod Vo6DD, som avser aminosyror, inklusive kombinationer med polypeptider. Statistiken ger en uppfattning om hur många patienter som kan komma att vara aktuella för behandling med Ketosteril.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att lågproteinkost (LPD)³ är det mest relevanta jämförelsealternativet eftersom det motsvarar den proteinnivån som är 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 kompletteras med ketoanaloger för att säkerställa tillräckligt intag av essentiella aminosyror. Ketosteril är den enda registrerade produkten i Sverige avsett som profylax mot och behandling av skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinomsättning hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med proteinreducerad kost. Enligt företaget finns det inga andra lämpliga behandlingar tillgängliga som förhindrar ackumulering av nedbrytningsprodukter.

TLV:s diskussion

Enligt riktlinjer för nutritionsbehandling vid icke dialysberoende kronisk njursjukdom för vuxna ska tillskott med essentiella aminosyror ges till patienter med ett proteinintag som understiger 0,6 g/kg/dag. Enligt riktlinjerna är det numera ovanligt i Sverige att rekommendera en proteinrestriktion på 0,3–0,4 g protein/kg/dag⁴. I de enstaka fall som denna kostbehandling förskrivs krävs ett större tillskott av essentiella aminosyror eller ketosyror och en noggrann och tät uppföljning.

TLV:s kliniska expert har angett att det i nuläget inte finns något tillgängligt läkemedel för tillskott av essentiella aminosyror, varför nuvarande behandling sker genom optimering av kosten utan tillskott av essentiella aminosyror.

TLV uppskattar att Ketosteril kommer att användas som ett tillskott för de patienter som förskrivs en lågproteinkost med väldigt låga proteinnivåer (VLPD) på under eller lika med 0,4 g/kg/dag. Enligt behandlingsriktlinjerna krävs ett tillskott av essentiella aminosyror när denna proteinnivå förskrivs. TLV konstaterar att sedan Aminess avregistrerades 2021 saknas andra tillgängliga läkemedelsalternativ till Ketosteril som tillgodoser behovet av essentiella aminosyror vid förskrivning av proteinreducerad kost som kräver tillskott av essentiella aminosyror. Ketosteril skulle således möjliggöra en striktare proteindiet.

TLV:s bedömning: Lågproteinkost (LPD) med proteinnivåer på 0,6–0,8 g/kg/dag kräver inte tillskott av essentiella aminosyror och är det som rekommenderas för patienter i svensk klinisk praxis som förskrivs proteinreducerad kost. TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ till VLPD med tillskott av Ketosteril är LPD.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Kronisk njursjukdom är vanligtvis en långsamt progredierande sjukdom som är symtomfri i sin mildaste form men som fortskrider till en sjukdom med besvärande symtom och risk för att utveckla följsjukdomar med både försämrad livskvalitet och högre risk för död. Patienter i CKD stadium fyra och fem med GFR ≤ 25 ml/min/1,73 m² har en kraftigt nedsatt njurfunktion och uppvisar ofta uremiska symtom i form av bland annat trötthet, klåda, matleda, illamående, sömnproblem och koncentrationsproblem vilket har en stor påverkan på deras livskvalitet. Sjukdomen saknar bot och förlorad njurfunktion går oftast inte att återställa. Om sjukdomen får fortskrida utan att bromsa förloppet kommer patienten förr eller senare behöva dialys eller njurtransplantation.

³ Den vedertagna definitionen av LPD är 0,6–0,8 g protein/kg/dag

⁴ 0,3–0,4 g protein/kg/dag motsvarar den vedertagna definitionen av VLPD

TLV:s diskussion

TLV gör ingen bedömning av svårighetsgraden eftersom kostnaden för behandling med Ketosteril, oavsett sjukdomens svårighetsgrad, understigen den kostnad som TLV vanligtvis bedömer som rimlig.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företaget kom in med en översikt över ett tjugotal kliniska studier som omfattar perioden 2000–2022 där effekten av Ketosteril för behandling av CKD har studerats. I Tabell 3 nedan sammanfattas de studier som enligt företaget är relevanta för behandling i Sverige och som påvisar fördröjning av tid till dialys eller njurtransplantation hos de patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril. Företagets hälsoekonomiska analys utgår ifrån att VLPD med tillägg av Ketosteril är kostnadsbesparande och förlänger tiden till dialys jämfört med LPD. Därför kommer de studier som jämför VLPD (0,3 g protein/kg/dag) med tillägg av Ketosteril mot LPD (0,6 g protein/kg/dag) diskuteras mer ingående nedan.

Tabell 3. Sammanfattning av kliniska studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Mircescu et al., 2007 [4]	Prospektiv, singel-center, öppen, parallell, randomiserad, kontrollerad studie. Pilotstudie till Garneata 2016 Uppföljningstid: 48 veckor Intervention: VLPD (0,3 g/kg/d) + Ketosteril	LPD (0,6 g/kg/dag)	- Vuxna med CKD utan diabetes - GFR=<30 mL/min/1.73 m ² - N=53 -VLPD+Ketosteril: 55±12,7 år; 63% män LPD: 53,6±11 år, 58% män	Nivåer i serum minskade för urea och förbättrades för bikarbonat, kalcium, s-fosfat och kalciumfosforprodukter efter 48 veckor. Behov av njurersättande behandling: VLPD+Ketosteril: 1 patient (4%) LPD: 7 patienter (27%) p<0,05
Garneata et al., 2016 [5]	Prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie. Uppföljningstid: 15 månader Intervention: VLPD (0,3 g/kg/d) + Ketosteril	LPD (0,6 g/kg/dag)	- Vuxna utan diabetes med CKD 4 eller 5 - GFR=<30 mL/min/1.73 m ² - N=207 -VLPD+Ketosteril: genomsnittsålder 55,2 år; 63% män LPD: genomsnittsåldern 53,6 år, 59% män	Start av njurersättande behandling eller >50 % minskning från initial GFR: VLPD+Ketosteril: 14% LPD: 41% p<0,001 Start av njurersättande behandling inom 15 månader: VLP+Ketosteril: 11% LPD: 30% p<0,001 NNT ⁵ under ett år för att förhindra en dialysstart: 22,4 Nutritionsstatusen bevarades under hela studietiden i båda armarna och färre antal patienter inledde njurersättande behandling i interventionsgruppen.
Garneata et al., 2022, manuskript, Uppföljningsstudie till Gameata 2016 [6]	10-års uppföljningsstudie, randomiserad, kontrollerad studie. Intervention: VLPD (0,3 g/kg/d) + Ketosteril	LPD (0,6 g/kg/dag)	- Vuxna utan diabetes med CKD 4 eller 5, alla individer som fortfarande var kvar vid slutet av Garneata 2016 studien - N=200	Tidsperioden fram till initiering av njurersättande behandling var signifikant längre i VLPD+Ketosteril-gruppen än LPD-gruppen (p <0,0001): VLPD+Ketosteril: [-----] månader LPD: [-----] månader Vid slutet av uppföljningstiden hade [--]% mot [--]% av patienterna startat njurersättande behandling i VLPD+Ketosteril- respektive LPD-gruppen. [--]% och [--]% av patienterna dog i VLPD+Ketosteril- respektive LPD-gruppen under uppföljningstiden.
Aparicio et al., 2000 [7]	Retrospektiv, singel-center, enkelarmad studie.	Inget i studien; Jämförs i diskussionen (textform) mot data ur litteraturen	- Vuxna med CKD - 7,4% med diabetes - 50,2±15,6 år - GFR:<25 ml/min/ 17,3 m ² ; 13 ± 4,8 ml/min - N=239	Påverkan av interventionsbehandling på det kliniska resultatet och näringsstatus under predialysperioden och deras utveckling efter start av dialys och/eller transplantation. Ingen negativ påverkan (klinisk + näringsstatus), säkert att använda. Tid till dialys skjuts upp.

⁵ NNT = number needed to treat (i detta fall antal patienter som under ett års tid behöver behandlas med VLPD + Ketosteril för att undvika start av dialys eller njurtransplantation vid behandling med LPD)

	Intervention: VLPD (0,3 g/kg/dag) + Ketosteril/Cetolog ⁶			
Chauveau et al., 2009 [8]	Retrospektiv studie. Intervention: VLPD (0,3 g/kg/d) + Ketosteril/Cetolog	Standardbehandling (Data: franska registerdata för dialys; patienter som transplanterades samtidigt i ett center i Bordeaux)	- Vuxna CKD 4 och 5 - N=203 - 49,7±15,2 år	Långsiktigt kliniskt utfall hos patienter som tidigare behandlats med interventionen: Patient- och transplantatöverlevnad är signifikant högre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen. Interventionspatienter: Initiering av dialys 15,4 månader senare jämfört med franska dialysregisterpatienter (inga data visas i studien).
Brunori et al. 2007 [9]	Prospektiv multicenter randomiserad kontrollerad studie utformad för att bedöma non-inferiority av kost i jämförelse till dialys (i 1-års mortalitet bedömd med hjälp av intention-to-treat och per-protokoll analys) Intervention: VLPD (0,3 g/kg/dag) + Alfa-Kappa ⁷	Dialys	- Patienter: 70 år; GFR: 5–7 mL/min/1,73 m ² BSA (0,08 till 0,12 mL/s/1,73 m ² BSA) och ejektionsfraktion ⁸ >30 % - N=56 - medianuppföljningen: 26,5 månader (interkvartilintervall, 40)	Interventionspatienter gick i 10,7 månader (interkvartilintervall, 11) på dieten innan dialysstart. Interventionen är effektiv och säker i fördröjning av dialysbehandling hos äldre patienter utan diabetes.

⁶ Cetolog innehåller en liknade sammansättning av essentiella aminosyror i deras naturliga form och i form av keto- och hydroxyanaloger som Ketosteril.

⁷ Alfa Kappa innehåller en liknade sammansättning av essentiella aminosyror i deras naturliga form och i form av keto- och hydroxyanaloger som Ketosteril.

⁸ "Grad av utkastning", hur stor del av hjärtats diastoliska volym som pumpas ut vid varje hjärtslag

Mircescu m.fl. (2007) [4] redogör för en prospektiv, öppen, randomiserad och kontrollerad parallellgruppsstudie med syfte att utvärdera effekten av VLPD med tillskott av Ketosteril på ackumulering av kvävehaltiga restprodukter, olika metaboliska störningar, nutritionsstatus och följsamhet till behandlingen. Totalt inkluderades 53 patienter och interventionsgruppen behandlades med VLPD (0,3 g/kg/dag) med tillskott av Ketosteril och kontrollgruppen med LPD (0,6 g/kg/dag) under 48 veckor. Vid baslinjen hade samtliga patienter GFR under 30 ml/min/1,71 m² och god nutritionsstatus. Resultaten visade att serumnivåerna av urea minskade, förbättrades för bikarbonat, kalcium och fosfat samt att en lägre andel av patienter med VLPD+Ketosteril behövde påbörja njurersättande behandling jämfört med kontrollgruppen behandlade med LPD (4% mot 27%). Under hela studietiden var följsamheten till de förskrivna dieterna goda och nutritionsstatusen höll sig stabil i båda grupperna. Tillägg av Ketosteril tolererades väl och inga biverkningar rapporterades. Studien var en pilotstudie till Garneata 2016.

Garneata m.fl. (2016) [5] redogör för en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie med syftet att jämföra VLPD (0,3 g/kg/dag) med tillskott av Ketosteril med LPD (0,6 g/kg/dag) avseende effekt och säkerhet hos icke-diabetiska patienter med GFR under 30 ml/min/1,71 m². Primärt kombinerat utfallsmått var start av njurersättande behandling (dialys eller njurtransplantation) eller >50 procent reduktion av initial GFR. Resultaten visar att andelen patienter som nådde det primära kombinerade utfallsmåttet efter 15 månader var 13 procent mot 41 procent i VLPD+Ketosteril-gruppen respektive LPD-gruppen. Andelen patienter som startade njurersättande behandling inom 15 månader var lägre hos patienter som behandlades med VLPD+Ketosteril (11%) jämfört med hos patienter som behandlades med LPD (30%) (p <0,001). Number needed to treat i ett år för att förhindra ett utfall av dialys var 22,4 (95% KI, 21,5 till 25,1). Nivåer av urea i serum vara likande vid baslinjen för de båda armarna men efter 15 månader sågs bara en signifikant minskning hos gruppen patienter som behandlades med VLPD+Ketosteril.

Följsamhet till dieterna i de båda armarna var god, proteinintagen låg nära förskrivningsnivåerna genom hela studien och höll sig stabila vid slutet av studien. Endast 3 procent av patienterna slutade med sin förskrivna diet och andelen avhopp var densamma i båda behandlingsarmarna. Nutritionsstatusen bedömdes genom det så kallade *Subjective Global Assessment* (SGA) [10] och bevarades på samma nivå som vid baslinjen vid slutet av studieperioden i båda behandlingsarmarna. Ketosteril som tillskott till VLPD tolererades väl, inga biverkningar noterades. Under studietiden rapporterades inga dödsfall i någon av behandlingsarmarna.

Garneata m.fl. (2022) [6] redogör för en 10-års uppföljningsstudie av Garneata 2016 som företaget kom in med i manuskriptform där samtliga patienter som fortfarande var kvar vid studiens slut inkluderades (N=200). Studien visade att mediantid till uppföljning⁹ var [-----] månader i VLPD+Ketosteril armen jämfört med [-----] månader i LPD armen. Studien visade även att tiden fram till njurersättande behandling var [-----] månader i median vid behandling med VLPD med tillskott av Ketosteril jämfört med [-----] månader i median för LPD, vilket innebär att VLPD+Ketosteril förlängde tiden till njurersättande behandling med [---] månader i median jämfört med LPD. Vid slutet av uppföljningstiden hade [---] och [---] procent av patienterna som behandlades med VLPD+Ketosteril respektive LPD startat njurersättande behandling. Under denna uppföljningsstudie dog [----] procent av patienterna, [---] procent i gruppen som behandlades med VLPD+Ketosteril och [---] procent av patienterna i gruppen som behandlades med LPD. Inga andra avhopp rapporterades under uppföljningstiden.

⁹ Uppföljningstiden definierades som tiden mellan studieslutet av Garneata (2016) fram till patientens död eller ett fördefinierat datum.

Andelen patienter med kvarvarande njurfunktion efter [---] månader kostbehandling var [--] procent vid behandling med VLPD med tillskott av Ketosteril jämfört med [--] procent vid behandling med LPD, se Figur 1 nedan. Resultaten visar även att samtliga patienter i båda armarna har förlorat sin njurfunktion vid månad 150.

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

Figur 1. Kumulativ sannolikhet för kvarvarande njurfunktion per behandlingsarm, Garneata (2022).

Hos de patienter som behövde njurersättande behandling övergick [-----] av patienterna från båda behandlingsarmarna till dialys. Njurtransplantation utfördes på [---] procent och [-] procent av patienterna som behandlades med VLPD+Ketosteril respektive LPD.

Vid varje utvärderingstillfälle uppskattades proteinintaget via urinprov och resultaten visade följsamhet till dieterna vid varje mättillfälle. God nutritionsstatus sågs hos [--] procent i VLPD+Ketosteril-armen och [--] procent i LPD-armen vid slutet av uppföljningen.

Biverkningar

Enligt produktresumén förekommer mycket sällsynt (hos upp till 1 av 10 000 användare) hyperkalcemi (för mycket kalcium i blodet).

TLV:s diskussion

Företaget har kommit in med underlag som visar att VLPD med en proteinnivå på 0,3 g/kg/dag med tillägg av Ketosteril har en gynnsam effekt på uremiska symtom och sjukdomsutveckling inklusive tid till njurersättande behandling. Jämförelsealternativ i dessa studier har utgjorts av LPD med en proteinnivå på 0,6 g/kg/dag eller ingen behandling, vilket gör att den uppmätta nyttan inte direkt kan tillskrivas Ketosteril utan snarare kostregimen VLPD med tillägg av Ketosteril.

I Garneta (2022) framgår att andelen patienter med kvarvarande njurfunktion efter [---] månaders kostbehandling uppgår till [--] procent givet att de behandlats med VLPD med tillägg av Ketosteril jämfört med [--] procent om de behandlats med LPD. Resultaten visar även att samtliga patienter i båda armarna har förlorat sin njurfunktion efter 150 månader och att försämringen av njurfunktionen går särskilt snabbt efter månad [---] hos de patienter som behandlas med VLPD med tillskott av Ketosteril.

Uppföljningsstudien Garneata (2022) som visar långtidseffekten av VLPD med tillägg av Ketosteril är ännu inte publicerad och har därmed inte genomgått någon referensgranskning vilket TLV anser medför en osäkerhet i resultaten.

Sammanfattningsvis tyder ovan redovisade studier på att proteinreducerad kost vid nivåer av 0,3 g protein/kg/dag med tillskott av Ketosteril har en positiv effekt på njurfunktion och förskjuter tiden till njurersättande behandling hos patienter med kronisk njursjukdom.

I samtliga redovisade studier har patienterna som behandlats med Ketosteril som tillskott ordinerats ett proteinintag på 0,3 g/kg/dag, vilket i studierna benämns som VLPD. VLPD är ett kliniskt vedertaget begrepp som ofta definieras med ett proteinintag på 0,3–0,4 g/kg/dag. TLV godtar därför företagets föreslagna subventionsbegränsning gällande proteinnivå på $\leq 0,4$ g/kg/dag trots att de kliniska studierna enbart visar effekten av Ketosteril som tillägg till proteinnivåer på 0,3 g/kg/dag.

TLV:s bedömning: VLPD (0,3 g protein/kg/dag) med tillägg av Ketosteril har i kliniska studier visats fördröja tiden fram till start av njurersättande behandling (dialys eller njurtransplantation) och minska försämringstakten av njurfunktion (>50 % minskning från initial GFR) hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium fyra och fem. Jämförelsearmen i dessa studier utgjordes av LPD med en proteinnivå på 0,6 g/kg/dag. TLV bedömer att VLPD med tillägg av Ketosteril har bättre effekt än LPD avseende att fördröja tid till njurersättande behandling och minska försämringstakten av njurfunktion.

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på av en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för VLPD (0,3–0,4 g protein/kg/dag) med tillägg av Ketosteril i jämförelse med LPD (0,6 g protein/kg/dag) för vuxna patienter med kronisk njursjukdom.

Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter som behandlas med VLPD. Den utvärderade patientpopulationen är patienter med kronisk njursjukdom (CKD) stadium fyra och fem (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Patienternas genomsnittliga ålder är 60 år.

Enligt företagets grundscenari är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) dominant, det vill säga att behandling med VLPD med tillskott av Ketosteril uppskattas vara kostnadsbesparande med cirka 865 000 kronor och resultera i en QALY-vinst på 0,86 jämfört med LPD.

Den hälsoekonomiska modellen består av tre uteslutande hälsostadier, se Figur 2. Samtliga patienter startar med CKD stadium fyra eller fem utan dialysbehandling. Enbart i detta stadie behandlas patienter med proteinreducerad kost (VLPD med tillägg av Ketosteril alternativt LPD). [-----]. Syftet med behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril är att fördröja tiden till njurersättande behandling. Företaget antar att patienter som påbörjar behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril har full följsamhet till behandling under hela modellens tidshorisont.

I företagets hälsoekonomiska modell används ett livstids tidsperspektiv (20 år) som tidshorisont. Alla kostnader och effekter diskonteras med 3 procent.

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

Figur 2. Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.

TLV:s diskussion

Företaget har inte tagit hänsyn till att patienter som avslutar kostbehandling kan behandlas med dialys eller genomgå njurtransplantation. Enligt Svenskt Njurregisters (SNR) årsrapport för 2022 [2] uppgår antalet nyupptagna patienter i njurersättande behandling under 2021 till 1 164 patienter. 58 procent av dessa var över 65 år. Av samtliga nyupptagna patienter har 99 transplanterats under 2021. Det är däremot okänt hur stor andel av transplantationerna åldersgruppen 65+ står för. Kandidater för njurtransplantation är generellt yngre och friskare [11] vilket talar för att patienter yngre än 65 år står för en större andel transplantationer än patienter över 65 år.

TLV utgår från ovan data som en uppskattning av andelen patienter som kommer att njurtransplanteras av de som hamnar i hälsotillståndet dialys, det vill säga 8,5 procent (99 av 1 164 patienter). Denna andel har varit relativt stadig de senaste fem åren (varierat mellan 7,3 % och 8,7 %). Denna uppskattning tar inte hänsyn till att en andel patienter kommer att påbörja dialys och därefter transplanteras. TLV utför känslighetsanalyser på andelen patienter som njurtransplanteras.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar att företagets hälsoekonomiska modell inte tar hänsyn till att patienter med kronisk njursjukdom kan genomgå njurtransplantation. TLV bedömer därmed att företagets hälsoekonomiska modellstruktur inte innefattar samtliga kliniskt relevanta hälsotillstånd förknippade med kronisk njursjukdom.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Ett av de primära kliniska effektmåtten som studerats i Garneata (2022) är andelen patienter som påbörjar njurersättande behandling, det vill säga dialys eller njurtransplantation. Det kliniska effektmåttet som används i modellen är enbart andelen patienter som påbörjar dialys. För att skatta andelen patienter som påbörjar dialys per cykel i respektive behandlingsarm har företaget utgått från resultaten i uppföljningsstudien Garneata (2022) [6], se tidigare avsnitt 2.4.1 Kliniska studier för en mer ingående beskrivning av studien.

Resultaten i Garneata (2022) [6] visar att [--] procent av patienterna som behandlades med VLPD med tillägg av Ketosteril påbörjade dialysbehandling under en median uppföljningstid på [---] månader. [--] procent av patienterna som behandlas med LPD påbörjade dialys under en median uppföljningstid på [---] månader. Företaget har utifrån dessa resultat beräknat sannolikheten för dialysbehandling per månad i respektive behandlingsarm, se Tabell 4. Denna uppgår till [---] procent per månad för patienter i jämförelsearmen (LPD) respektive [---] procent i behandlingsarmen (VLPD med tillägg av Ketosteril). Hazardkvoten uppgår därmed till [-----] vilket ska tolkas som att patienter i behandlingsarmen i genomsnitt har en [---] procent lägre risk per månad än patienter i jämförelsearmen för att påbörja dialysbehandling. I modellen appliceras den årliga sannolikheten för dialysbehandling i jämförelsearmen, motsvarande [-----] procent. Därefter justeras sannolikheten för dialys i behandlingsarmen med hazardkvoten [-----].

Företaget antar att denna effekt är konstant under modellens tidshorisont och att patienter har full följsamhet till behandling.

Tabell 4. Sannolikhet för dialys per behandlingsarm, Garneata (2022).

Behandling	Andel patienter som påbörjat dialys	Uppföljningstid (95% KI) *	Andelen patienter som påbörjar dialys per månad	Hazardkvot (95% KI)
LPD	[--]%	[-----]	[--]%	[-----]
VLPD+Ketosteril	[--]%	[-----]	[--]%	([-----])

b* Uppföljningstiden definierades som tiden mellan studieslutet av Garneata (2016) fram till patientens död eller ett fördefinierat datum.

Mortalitet

I modellen antas en allmän befolkningsmortalitet som baseras på statistik från Statistiska Centralbyrån (SCB) över antalet dödsfall och befolkningsstorlek per kön och åldersklass år 2021. Dessa presenteras i Tabell 5.

Tabell 5. Relativ risk för allmän befolkningsmortalitet, per åldersspann.

Åldersspann	Relativ mortalitetsrisk
60–65	1,00
65–70	1,74
70–80	3,68
80–90	12,29
90+	40,35

Den årliga mortaliteten bland dialyspatienter i Sverige är 19,9 procent enligt Svenskt Njurregisters (SNR) årsrapport för 2021 (data avser 2020) [12].

I modellen antas även en förhöjd mortalitet för vuxna patienter med kronisk CKD i stadium fyra och fem. För att beräkna mortaliteten för patienter i CKD stadium fyra och fem hänvisar företaget till en studie av Neovius m.fl. (2014) [13]. I studien undersöks mortaliteten hos svenska patienter i CKD stadium fyra och fem, peritoneal dialys (PD), hemodialys (HD) respektive njurtransplanterade patienter. Resultaten visar att dialyspatienter har en högre mortalitet än patienter i CKD stadium fyra och fem (HR=1,7 för patienter med PD respektive HR=2,6 för patienter med HD). Företaget viktar hazardkvoterna för PD och HD baserat på frekvensen av respektive dialystyp i Sverige enligt SNR årsrapport 2021 [12] (78 procent HD och 22 procent PD). Företaget anger att patienter i dialysbehandling har en 2,4 gånger högre mortalitet än patienter i CKD stadium fyra och fem. Företaget dividerar mortaliteten för dialyspatienter (19,9 procent) med HR 2,4 för att få fram en årlig mortalitet på 8,28 procent för patienter i CKD stadium fyra och fem.

TLV:s diskussion

I studien av Garneata (2016) [5] framgår att avhoppsfrekvensen under 15 månader var tre procent i både behandlings- och jämförelsearmen, se tidigare avsnitt 2.4.1. I studien framgår inte varför patienter avslutar behandling. I den hälsoekonomiska modellen har företaget möjliggjort modellering av att en andel patienter som avslutar behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril övergår till behandling med LPD men antar inga avhopp i sitt grundscenariot. TLV har i sitt grundscenariot justerat för detta antagande och antar att 42,3 procent av patienterna som påbörjar behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril avslutar behandlingen och övergår till behandling med LPD under modellens tidshorisont (20 år). TLV anser att det är osäkert om patienter som avslutar behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril faktiskt övergår till behandling med LPD, eller om de avslutar all behandling med proteinreducerad kost vilket kommer innebära övergång till njurersättande behandling.

I Garneta (2022), se Figur 1, framgår även att andelen patienter med kvarvarande njurfunktion efter tio års kostbehandling uppgår till [--] procent givet att de behandlats med VLPD med tillägg av Ketosteril jämfört med [--] procent om de behandlats med LPD. Resultaten visar även att samtliga patienter i båda armarna har förlorat sin njurfunktion vid månad 150. TLV tolkar detta som att samtliga patienter därmed är i behov av dialys eller njurtransplantation. Mellan månad [---] och [---] är försämringen av njurfunktionen särskilt snabb i den armen som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril. TLV anser därför att företaget har överskattat effekten av VLPD med tillägg av Ketosteril efter månad 129 (sista mätpunkten för vilken den relativa effekten beräknats) eftersom företaget har antagit en konstant effekt under hela modellens tidshorisont. I TLV:s analys antas i stället att effekten är konstant fram till månad 129 och att samtliga patienter (i båda armarna) därefter avslutar sin kostbehandling och påbörjar njurersättande behandling.

Företaget har i sin analys inte tagit hänsyn till mortaliteten för patienter som genomgår njurtransplantation. Enligt Svenskt Njurregisters (SNR) årsrapport för 2022 uppgick mortaliteten under 2021 bland dialyspatienter till 18 procent respektive 3,5 procent bland patienter som njurtransplanterats. TLV inkluderar dessa patienter i sitt grundscenariot genom att justera mortaliteten för 8,5 procent av patienterna i hälsotillståndet dialys för att motsvara mortaliteten för njurtransplanterade patienter (3,5 %).

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av studiedata i Garneata (2016), att det inte är rimligt att patienter har full följsamhet till behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril. TLV justerar därför avhoppsfrekvensen i sin analys till att 42,3 procent av patienterna övergår från behandlingsarmen till jämförelsearmen under modellens tidshorisont (20 år) för att motsvara avhoppsfrekvensen i Garneata (2016). TLV konstaterar att detta antagande har stor påverkan på resultatet.

TLV bedömer att det kvarstår osäkerhet om patienter som avslutar behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril faktiskt övergår till behandling med LPD, eller om de avslutar all behandling med proteinreducerad kost vilket kommer innebära övergång till njurersättande behandling.

Vidare bedömer TLV, med stöd av studiedata i Garneata (2022), att effekten av VLPD med tillägg av Ketosteril inte kan antas vara konstant under hela modellens tidshorisont (20 år). I företagens grundscenario antas den relativa effekten vara konstant under hela modellens tidshorisont och beräknas på data fram till månad 129. Data visar att patienter i båda armarna har förlorat all sin njurfunktion vid månad 150. TLV tolkar detta som att samtliga patienter därmed är i behov av dialys eller njurtransplantation. Mellan månad [---] och [---] är försämring av njurfunktionen särskilt snabb i den armen som behandlats med VLPD med tillägg av Ketosteril. I TLV:s analys antas effekten i stället vara konstant fram till månad 129 och att samtliga patienter (i respektive arm) som står på kostbehandling vid månad 129 avslutar sin kostbehandling och därefter påbörjar dialys.

TLV bedömer, med stöd av data i Svenskt Njurregisters årsrapport för 2022, att företaget har överskattat mortaliteten i sitt grundscenario. Detta eftersom företaget inte har tagit hänsyn till den lägre mortaliteten bland patienter som njurtransplanteras.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företagets hälsoekonomiska modell består av tre hälsotillstånd; [-----]. De livskvalitetsvikter som antas i respektive hälsotillstånd baseras på en studie av Wyld m.fl. (2012) [14] och sammanfattas i Tabell 6. Fördelning av patienter som behandlas med respektive dialystyp i Sverige är hämtad från Svenskt Njurregisters (SNR) årsrapport 2021 [12]. I rapporten framgår att 75 procent av patienterna fick hemodialys (HD) på sjukhus och 3 procent HD i hemmet. [-----] procent antas ha peritonealdialys (PD) där [-----] av dessa antas ha [-----]. Företaget har inte tagit hänsyn till att en andel patienter genomgår njurtransplantation.

I Wyld (2012) genomförs en systematisk översikt, metaanalys och metaregression över publicerade studier till och med 1 december 2010 som rapporterat hälsorelaterade livskvalitetsvikter för vuxna patienter med CKD. Studier där livskvalitetsvikter skattats av en anhörig, till exempel läkare eller familjemedlem exkluderades. Totalt analyserades 190 studier som rapporterade 326 livskvalitetsvikter från mer än 56 000 patienter genom en *Time-Trade-Off* (TTO) metod. 25 livskvalitetsvikter rapporterades för patienter i CKD, 226 livskvalitetsvikter för patienter i dialys (HD, n=163 respektive PD, n=44) och 66 livskvalitetsvikter för njurtransplanterade patienter. Majoriteten av livskvalitetsvikterna (77 procent) skattades baserat på svar från SF-36 formulär. Det framgår inte vilken tariff som har applicerats. Referensgruppen i modellen var njurtransplanterade patienter med en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,82.

Tabell 6. Livskvalitetsvikter per hälsotillstånd, Wyld m.fl. (2012).

Hälsotillstånd	Livskvalitet (95% KI)
CKD 4+	0,79 (0,70–0,89)
Hemodialys (HD)	0,69 (0,59–0,80)
Manuell peritonealdialys (CAPD)	0,72 (0,60–0,85)
Automatisk peritonealdialys (APD)	0,80 (0,69–0,91)
Njurtransplantation	0,82 (0,74–0,90)

TLV:s diskussion

Företaget har i sin analys inte tagit hänsyn till livskvaliteten för patienter som genomgår njurtransplantation. TLV inkluderar dessa patienter i sitt grundscenario genom att justera livskvaliteten för 8,5 procent av patienterna i hälsotillståndet dialys för att motsvara livskvaliteten för njurtransplanterade patienter (0,82).

I studien av Wyld (2012) [14] framgår inte vilket av CKD-stadierna fyra och fem patienterna tillhör. Patienterna definieras som "pre-treatment" patienter vilket skulle kunna innebära att patienter i tidigare CKD stadier även har inkluderats och att livskvaliteten således överskattats.

Företaget har kommit in med ytterligare två livskvalitetsstudier från Sekercioglu m.fl. (2017) [15] och Gorodetskaya m.fl. (2005) [16]. I Sekercioglu m.fl. (2017) har patienter i dialys respektive samtliga CKD-stadium skattat sin hälsorelaterade livskvalitet med hjälp av SF-36 formulär. Livskvaliteten för patienter med CKD stadium fyra och fem uppgår till 0,74 respektive 0,69 för patienter i dialys (samtliga dialystyper). I Gorodetskaya m.fl. (2005) skattade 205 patienter med CKD sin livskvalitet med hjälp av bland annat TTO-metod. 115 av patienterna hade CKD stadium fyra eller fem och uppskattade sin livskvalitet till 0,85. För patienter i dialys uppskattades livskvaliteten till 0,72.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är osäkert om livskvalitetsvikterna rapporterade i Wyld (2012) är överförbara på en svensk patientpopulation.

TLV bedömer att företaget överskattar livskvalitetsvinsten i sitt grundscenario genom att inte ta hänsyn till livskvaliteten för patienter som genomgår njurtransplantation.

TLV konstaterar att överlevnad har en stor påverkan på resultatet men att livskvalitet inte har det. TLV justerar inte företagets livskvalitetsvikter i grundscenariot men varierar dessa i känslighetsanalyser.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Ketosteril är 658,25 kronor AUP för en förpackning om 100 tabletter. Enligt produktresumén är den rekommenderade doseringen fyra till åtta tabletter tre gånger dagligen (totalt 12–24 tabletter dagligen) för en vuxen patient (70 kg kroppsvikt). Läkemedelskostnaden uppgår därmed till mellan 28 831 kronor och 57 663 kronor per patient och år, se Tabell 7.

Företagets grundscenario baseras på att doseringen av Ketosteril är 12 tabletter per patient och dag.

Tabell 7. Läkemedelskostnad för Ketosteril, SEK, AUP.

Produkt	Pris per förpackning	Dos per dag	Kostnad per dag	Kostnad per år
Ketosteril	658,25 kr	12 – 24 tabletter	78,99 kr – 157,98 kr	28 831,35 kr – 57 662,70 kr

Företaget har även inkluderat läkemedelskostnader för tillskott av vitamin D, natriumbikarbonat och kalcium. Dessa tillskott har visats ha en statistisk signifikant skillnad, antingen i andelen användare eller i doseringen, mellan de båda armarna (Garneata, 2016). I Tabell 8 presenteras applicerade läkemedelskostnader för kosttillskott per behandlingsarm.

Tabell 8. Läkemedelskostnader för övriga kosttillskott, SEK, AUP.

Tillskott	Pris/enhet	Genomsnittlig dos	Andel patienter
Natriumbikarbonat	1,65 kr/mg	VLPD+Ketosteril: [-----] LPD: [-----]	VLPD+Ketosteril: [--] % LPD: [--] %
Vitamin D	2,33 kr/tablett	[-----]	VLPD+Ketosteril: [--] % LPD: [--] %
Kalcium	2,52 kr/mg	VLPD+Ketosteril: [-----] LPD: [-----]	[--] % i båda armarna

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I företagets analys inkluderas vårdkostnader relaterade till kostmonitorering samt dialysbehandling. Företaget har inte inkluderat kostnader för njurtransplantation.

Kostnader för monitorering av kost

Kostnader för monitorering av kost baseras på antaganden om antal dietistbesök per behandlingsarm och CKD stadium, se Tabell 9. Patienter som behandlas med LPD antas besöka dietist [---], respektive [----], gånger per år medan patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril antas besöka dietist [----] respektive [----] gånger per år. Företaget applicerar ett genomsnittligt antal dietistbesök per behandlingsarm i modellen med antagandet om att 68 procent av patienterna befinner sig i CKD stadium fyra respektive 32 procent i stadium fem baserat på data från SNR:s årsrapport 2021 [12]. Företaget anger att antal dietistbesök kan variera mellan regioner beroende på klinisk praxis och tillgång till dietister. En kostnad om 6 897 kronor (DRG-kod Y800) appliceras per dietistbesök baserat på Södra Sjukvårdsregionens prislista för 2022 [17].

Tabell 9. Genomsnittligt resursutnyttjande och årlig kostnad för dietistbesök per behandlingsarm.

	VLPD+Ketosteril	LPD
Antal dietistbesök i stadium fyra	[-]	[-]
Antal dietistbesök i stadium fem	[-]	[-]
Genomsnittligt antal besök/patient/år	[----]	[----]
Årlig kostnad/patient	[-----]	[-----]

Kostnader för dialys

Fördelning av patienter som behandlas med respektive dialystyp i Sverige är hämtad från Svenskt Njurrregisters (SNR) årsrapport 2021 [12]. I rapporten framgår att 75 procent av patienterna fick hemodialys (HD) på sjukhus och 3 procent HD i hemmet. [-----] antas ha peritonealdialys (PD) där [-----] av dessa antas ha [-----]. Företagets kliniska experter har uppskattat att patienter med HD behandlas [-] gånger i veckan och att patienter med PD behandlas [--] gånger i veckan. Företaget applicerar en enhetskostnad för HD på 4 662 kronor per tillfälle respektive 4 755 kronor för PD. Företaget anför att de har varit konservativa vad gäller de applicerade enhetskostnaderna genom att inte ta hänsyn till DRG-koder med lägre enhetskostnader. Samtliga kostnader presenteras i nedan Tabell 10.

Tabell 10. Resursutnyttjande och kostnader för dialys.

Dialys	Andel patienter	Behandlingstillfällen per vecka	Enhetskostnad	Total kostnad per år
Hemodialys	78% [12]	[-]	4 662 kr (DRG-kod M320) [17]	951 308 kronor
Peritonealdialys	22% [12]	[-]	4 775 kr (DRG-kod DR013) [17]	

3.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader inkluderas inte i företagets grundscenario men redovisas i företagets känslighetsanalyser.

En indirekt kostnad som beaktas är produktivitetsförluster för patienter med kronisk njursjukdom i stadium fyra och fem. Denna kostnad baseras på att andelen individer som arbetar i åldersgruppen 55-64 år uppgår till 77 procent samt 19,2 procent i åldersgruppen 65+ enligt siffror från Statistiska Centralbyrån 2022 [18]. Vidare antas att en genomsnittlig arbetsvecka är 28,7 timmar [19] och att medellönen uppgår till 297,29 kronor per timme [20].

Företaget antar att patienter som behandlas med HD arbetar [--] procent, patienter med manuell PD [--] procent och patienter med automatisk PD [--] procent. Detta baserat på ett utlåtande från en svensk läkare som företaget har anlitat.

Även produktivitetstförluster för en vårdgivare inkluderas i företagets känslighetsanalys. Företaget antar att [--] procent av vårdgivarna är i arbetsför ålder samt att [--] procent av patienterna behöver omvårdnad. En patient med HD antas behöva [-----] omvårdnad [-----] medan en patient med PD (automatisk och manuell) antas behöva [-----] omvårdnad [-----].

TLV:s diskussion

Företaget har inte tagit hänsyn till kostnader i samband med njurtransplantation. TLV justerar för detta genom att applicera kostnaden för dialys för 91,5 procent av patienterna som hamnar i hälsotillståndet dialys. Resterande 8,5 procent antas genomgå njurtransplantation.

I Södra Sjukvårdsregionens prislista anges att kostnaden för en komplicerad njurtransplantation uppgår till 794 932 kronor respektive 561 932 kronor för en icke-komplicerad njurtransplantation (DRG-kod M01C respektive M01E) [17]. Denna kostnad är en engångskostnad. TLV inkluderar inte kostnader för njurtransplantation, varken den engångskostnad som uppkommer vid transplantationen eller övriga vårdkostnader som uppkommer efter transplantation. Detta eftersom andelen njurtransplanterade patienter enbart utgör 8,5 procent av patienterna som övergår till njurersättande behandling samt att enhetskostnaderna är desamma i båda armarna, samtidigt som fler njurtransplantationer kommer ske i jämförelsearmen. Resultaten skulle därmed, med beaktande av dessa kostnader, resultera i en högre kostnadsbesparing än vad som nu uppgår i TLV:s grundscenario.

Enligt Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom [1] besöker en patient med GFR <30 mL/min/1,73 m² normalt en läkare eller njursviktssköterska två gånger per år om patienten har långsam sjukdomsprogression. Hos patienter med stabil njurfunktion kan besök ske en gång per år. Snabb sjukdomsprogression (GFR-förlust mer än 25 % per år), okontrollerat blodtryck, ökande albuminuri eller behandlingskrävande komplikationer kräver tätare besök (var 6:e till var 12:e vecka). Besöken bör alterneras mellan läkare och njursviktssjuksköterska.

Vidare anges att patienter som ordinerar proteinreducerad kost ska behandlas av dietist. Start och uppföljning av proteinreducerad kost med ett proteinintag på 0,6 g/kg/dag vid uremiska symtom sker inom specialistvården. Under första behandlingsåret anges att patienter har ett nybesök, därefter ett telefonbesök efter två veckor och att patienten ska komma på återbesök var tredje månad efter besök två. Under andra året ska patienten komma på återbesök var sjätte månad. Patienten ska även besöka fysioterapeut minst en gång per år. Besöksfrekvens hos kurator är individualiserad efter behov.

TLV tolkar Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom som att patienter aktuella för Ketosteril åtminstone kommer att besöka läkare eller njursviktssköterska två gånger per år samt dietist fyra gånger per år under första behandlingsåret och därefter två gånger per år efterföljande år oavsett om patienter har CKD stadium fyra eller fem.

Företaget har inte tagit hänsyn till kostnader för läkarbesök eller njursviktssköterska, fysioterapeut eller kurator. Det finns dock ingen evidens för att frekvensen av dessa besök skulle skilja sig åt för patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril jämfört med LPD. Givet att patienter i båda armarna har lika många besök hos respektive vårdkontakt skulle beaktandet av dessa kostnader inte ha någon påverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har överskattat kostnadsbesparingen till följd av behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril jämfört med LPD genom att inte ta hänsyn till att en andel patienter njurtransplanteras i stället för att behandlas med dialys. TLV applicerar därför dialyskostnader för 91,5 procent av de patienter som hamnar i hälsotillståndet dialys. Resterande 8,5 procent av patienterna antas genomgå njurtransplantation, i enlighet med data från Svenskt Njurregisters årsrapport 2022.

TLV bedömer att den dosering av Ketosteril som kommer att användas i klinisk praxis är osäker och att företaget troligtvis har underskattat doseringen i sin hälsoekonomiska analys eftersom produktresumén anger en dosering på 12–24 tabletter om dagen. TLV utgår därför i sitt grundscenario från mittpunkten av det rekommenderade doseringsintervallet, det vill säga 18 tabletter per dag.

TLV bedömer att antal dietistbesök per år i respektive behandlingsarm är en osäker parameter. Företaget har gjort ett antagande om att patienter i Ketosteril-armen kommer att ha [-----] dietistbesök jämfört med patienter i jämförelsearmen. Denna kostnad har ingen betydande påverkan på resultatet.

Vidare bedömer TLV att företaget har gjort en rimlig uppskattning av frekvensen och den årliga kostnaden för dialysbehandling. Denna kostnad har stor påverkan på resultatet.

Företagets uppskattade indirekta kostnader bedöms vara relevanta att inkludera i känslighetsanalyser.

4 Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter (QALYs) för VLPD med tillägg av Ketosteril jämförs mot LPD. Den analyserade patientpopulationen är patienter med kronisk njursjukdom (CKD) stadium fyra och fem. I företagens grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) dominant, det vill säga att behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril uppskattas vara kostnadsbesparande och resultera i en QALY-vinst på 0,86 jämfört med till LPD. Samtliga av företagens känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY för behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril är dominant.

I TLV:s grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY vara dominant, det vill säga att behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril uppskattas vara kostnadsbesparande och resultera i en QALY-vinst på 0,58 jämfört med till LPD. TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet bland annat är känsliga för förändringar i antaganden om klinisk effekt, avhoppsfrekvens och mortalitetsrisk.

Företagens grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagens känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3.

4.1 Företagens grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagens grundscenario

De viktigaste antagandena i företagens grundscenario är följande:

- Livstid tidshorisont (20 år) med genomsnittlig patientålder 60 år
- Patienter antas ha full följsamhet till behandling
- Inga patienter antas genomgå njurtransplantation
- Effekten av VLPD med tillägg av Ketosteril är konstant under modellens tidshorisont
- Dosering 12 tabletter per dag
- Patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril antas ha [-----] dietistbesök jämfört med patienter som behandlas med LPD

4.1.2 Resultatet i företagens grundscenario

I företagens grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril vara kostnadsbesparande med cirka 865 000 kronor och resultera i en ökning på 1,21 levnadsår, motsvarande 0,86 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) jämfört med LPD. Detta resulterar i en dominant kostnad per vunnet QALY.

Tabell 11. Resultat i företagens grundscenario.

	VLPD+Ketosteril	LPD	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad Ketosteril	132 335 kr	0 kr	132 335 kr
Läkemedelskostnad övriga kosttillskott	16 166 kr	11 474 kr	4 692 kr
Vårdkostnader			
Kostmonitorering	198 377 kr	45 203 kr	153 174 kr
Dialys	766 403 kr	1 921 276 kr	- 1 154 873 kr
Kostnader, totalt	1 113 281 kr	1 977 953 kr	- 864 672 kr
Levnadsår (LY)	6,17	4,97	1,21
QALYs	4,24	3,39	0,86

Kostnad per vunnet levnadsår för VLPD med tillägg av Ketosteril	Dominant
Kostnad per vunnet QALY för VLPD med tillägg av Ketosteril	Dominant

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört både deterministiska och probabilistiska känslighetsanalyser. Resultaten av de deterministiska känslighetsanalyserna, där en parameter i taget justeras, presenteras i Tabell 12.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Hälsa-sjukvårdsperspektiv	Samhällsperspektiv (indirekta kostnader inkluderas)	- 1 028 893 kr	0,86	Dominant
Dosering (12 tabletter per dag)	Dosering (24 tabletter per dag)	- 737 337 kr	0,86	Dominant
Långtidseffekt (exkluderas)	Långtidseffekt (inkluderas, Yen (2018))	- 395 898 kr	1,55	Dominant
Relativ effekt, HR= [---]	Relativ effekt, HR=0,70, Hahn (2018)	- 168 796 kr	0,26	Dominant
Avhopsfrekvens (0%)	30% avslutar behandling inom 6 månader	- 461 524 kr	0,50	Dominant
Diskonteringsränta	0% kostnader och effekter	- 968 998 kr	1,07	Dominant
	5% kostnader och effekter	- 803 507 kr	0,75	Dominant

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Det som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är följande:

- Kostnader och effekter justeras för att ta hänsyn till att 8,5 procent av patienter i hälsotillståndet dialys får njurtransplantation i stället för dialys
- Mortalitetsrisken för patienter i dialys uppgår till 18 procent respektive 3,5 procent för njurtransplanterade patienter
- Livskvaliteten för patienter efter njurtransplantation är 0,82
- Andelen patienter som avslutat behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril och övergår till behandling med LPD antas vara 42,33 procent under 20 år
- Effekten av VLPD med tillägg av Ketosteril antas vara konstant fram till månad 129. Därefter antas samtliga patienter som behandlas med proteinreducerad kost (i båda armarna) påbörja dialysbehandling
- Dosering 18 tabletter per dag

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril vara kostnadsbesparande med cirka 682 000 kronor och resultera i en ökning på 0,78 levnadsår, motsvarande 0,58 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med LPD. Detta resulterar i en dominant kostnad per vunnet QALY.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario.

	VLPD+Ketosteril	LPD	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad Ketosteril	181 617 kr	0 kr	181 617 kr
Läkemedelskostnad övriga kosttillskott	14 791 kr	11 421 kr	3 370 kr
Vårdkostnader			
Kostmonitorering	183 960 kr	44 992 kr	138 969 kr
Dialys	999 152 kr	2 005 393 kr	- 1 006 241 kr
Kostnader, totalt	1 379 521 kr	2 061 805 kr	- 682 285 kr
Levnadsår (LY)	6,08	5,30	0,78
QALYs	4,18	3,60	0,58
Kostnad per vunnet levnadsår för VLPD med tillägg av Ketosteril			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för VLPD med tillägg av Ketosteril			Dominant

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter i taget har justerats. Resultaten av känslighetsanalyserna presenteras i Tabell 14.

Enligt TLV:s känslighetsanalyser är resultaten känsliga för förändringar i avhoppfrekvensen, det vill säga andelen patienter som övergår från behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril till behandling med LPD. En högre avhoppfrekvens leder till en högre inkrementell kostnad och en lägre inkrementell livskvalitetsvinst.

Resultaten är även känsliga för förändringar i den mortalitetsrisk som antas för patienter med CKD respektive dialysbehandlade och njurtransplanterade patienter. En högre mortalitetsrisk för patienter med CKD leder till en lägre inkrementell kostnad och en lägre inkrementell livskvalitetsvinst. En högre mortalitetsrisk för patienter i dialys och njurtransplantation leder till en högre inkrementell kostnad och högre inkrementell livskvalitetsvinst.

Vidare är resultaten känsliga för förändringar i fördelningen av dialystyp. Framför allt har detta antagande påverkan på kostnaderna. Peritonealdialys (PD) har en högre behandlingskostnad än hemodialys. En högre andel patienter som behandlas med PD innebär därmed en lägre inkrementell kostnad (större kostnadsbesparing).

Känslighetsanalyserna visar även att behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril alltid är kostnadsbesparande jämfört med LPD så länge tid till njurersättande behandling fördröjs med åtminstone 21 månader. Vid denna justering uppgår den inkrementella kostnaden till – 28 781 kronor.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont (20 år)	10 år	- 737 927 kr	0,51	Dominant
Dosering (18 tabletter per dag)	24 tabletter per dag	- 621 746 kr	0,58	Dominant
Årlig övergångssannolikhet från CKD till dialys ([----] %)	10%	- 279 518 kr	0,38	Dominant
	35%	- 771 622 kr	0,61	Dominant
Relativ effekt av VLPD+Ketosteril (HR= [----])	HR=0,15	- 842 168 kr	0,70	Dominant
	HR=0,50	- 295 717 kr	0,32	Dominant
Mortalitet CKD stadium fyra och fem (8,3%)	4%	- 576 808 kr	1,06	Dominant
	12%	- 717 701 kr	0,31	Dominant
	10%	- 1 073 899 kr	0,26	Dominant

Genomsnittlig mortalitet dialys och njurtransplantation (16,77%)	20%	- 562 326 kr	0,68	Dominant
Samtliga patienter påbörjar njurersättande behandling vid viss tidpunkt (månad 129)	Månad 21	- 2 102 kr	0,07	Dominant
	Månad 150	- 701 941 kr	0,61	Dominant
Avhoppsfrekvens (42,33 % övergår från behandling till jämförelsearm inom 20 år)	42,33% byter behandling inom tio år	- 601 153 kr	0,53	Dominant
	100% byter behandling inom tio år	7 760 kr	0,11	70 539 kr
Livskvalitetsvikter (Wyld, 2012)	Sekercioglu (2017)	- 682 285 kr	0,55	Dominant
	Gorodetskaya (2005)	- 682 285 kr	0,69	Dominant
Andel patienter i respektive dialystyp (78% HD, 22% PD)	50% HD, 50% PD	- 980 515 kr	0,56	Dominant
	0% HD, 100% PD	- 1 513 096 kr	0,53	Dominant
	100% HD, 0% PD	- 447 953 kr	0,60	Dominant
Dialysbesök (HD [-] dagar/vecka, PD [-] dagar/vecka)	HD 1 dag/vecka, PD [-] dagar/vecka	- 289 891 kr	0,58	Dominant
	HD [-] dagar/vecka PD 3 dagar/vecka	- 451 341 kr	0,58	Dominant
Dialyskostnad	30% minskning	- 380 412 kr	0,58	Dominant
Perspektiv (hälso-sjukvårdsperspektiv)	Samhällsperspektiv (indirekta kostnader inkluderar)	- 843 150 kr	0,58	Dominant
Andel patienter som genomgår njurtransplantation respektive dialys (8,5% resp. 91,5%)	30% transplantation, 70% dialys	- 559 679 kr	0,43	Dominant
	60% transplantation, 40% dialys	- 313 273 kr	0,12	Dominant
Diskonteringsränta	0% kostnader och effekter	- 755 566 kr	0,71	Dominant
	5% kostnader och effekter	- 637 735 kr	0,52	Dominant

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV konstaterar att de parametrar som har störst påverkan på resultaten är mortalitetsrisken för patienter i CKD respektive dialysbehandling och njurtransplantation samt avhoppsfrekvensen för patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril.

En av TLV:s känslighetsanalyser visar att om samtliga patienter byter behandling, från VLPD med tillägg av Ketosteril till LPD, inom tio år, är resultaten inte längre kostnadsbesparande. Kostnaden per vunnet QALY uppgår till 70 539 kronor, vilken TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett sjukdomens svårighetsgrad.

Resterande känslighetsanalys visar att kostnaden per vunnet QALY är dominant till fördel för behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril.

Företaget har inte tagit hänsyn till att en andel patienter genomgår njurtransplantation. TLV justerar för dessa patienter i sitt grundscenario genom tre parametrar; sänkt mortalitet i hälsotillståndet dialys, minskad kostnad för dialys och ökad livskvalitet för patienter i hälsotillståndet dialys. Dessa justeringar fångar inte samtliga kostnader förknippade med njurtransplantationer. Dessa kostnader bedöms dock vara högre i jämförelsearmen, eftersom en större andel patienter kommer genomgå en transplantation i jämförelsearmen. Resultaten bör därmed vara än mer kostnadsbesparande än vad som nu presenteras i TLV:s grundscenario. TLV:s justeringar tar heller inte hänsyn till att en andel patienter först kommer behandlas med dialys och därefter genomgå en njurtransplantation. TLV har därför utfört känslighetsanalyser på andelen patienter som genomgår njurtransplantation.

Mot bakgrund av ovan bedömer TLV att osäkerheterna i skattningen av kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario är medelhöga.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att det finns begränsat eller inga data över patienter som använder kosttillskott av essentiella aminosyror och ketoanaloger. Därför baseras uppskattningen av antal patienter på data från Svenskt Njurrregister [12] och uppskattningar av företagets anlitade läkare. Antalet patienter uppskattas vara den grupp patienter som har möjlighet att skjuta upp sin tid till dialys genom att använda Ketosteril som tillägg till VLPD. Enligt SNR årsrapport 2021 behandlades 4 073 patienter med dialys (HD och PD) i slutet av 2020. Företagets anlitade läkare uppskattar att [--] procent av patienterna som behandlas med dialys hade varit aktuella för behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril innan de påbörjade dialys. Baserat på erfarenhet från Frankrike, där VLPD med tillägg av Ketosteril har använts i några år, antas försäljningen i Sverige stadigt öka under de första fem åren efter marknadsintroduktion. Efter fem år uppskattas [--] procent av patienterna som är aktuella för behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril, stå på behandling, se Tabell 15.

Tabell 15. Företagets uppskattning av antal patienter.

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

För beräkning av fullskalig försäljning utgår företaget från uttalanden från läkare som angett att den högsta dosen som anges i produktresumén (24 tabletter per dag) inte är tillämplig i svensk klinisk verklighet. I stället anses 12 tabletter per dag vara relevant dosering. Företaget baserar därför sin uppskattning av fullskalig försäljning på en daglig dosering om 12 tabletter och ansökt AUP.

Tabell 16. Företagets uppskattning av förväntad försäljning, SEK, AUP.

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets uppskattning av antal patienter är rimlig men att den fullskaliga försäljningen troligtvis är underskattad mot bakgrund av att företaget uppskattar försäljningen baserat på den lägsta rekommenderade doseringen i produktresumén. Behandling med Ketosteril förväntas utgöra ny marknad.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med VLPD med tillskott av Ketosteril är LPD.

I TLV:s grundscenario uppskattas behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril resultera i en ökning på 0,78 levnadsår, motsvarande 0,58 kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), till en minskad kostnad på cirka 682 000 kronor under en tidshorisont på 20 år jämfört med LPD.

TLV konstaterar att de parametrar som har störst påverkan på resultaten är mortalitetsrisken för patienter i CKD respektive njurersättande behandling samt avhoppsfrekvensen för patienter som behandlas med VLPD med tillägg av Ketosteril. Även andelen patienter som behandlas med peritonealdialys respektive hemodialys har stor påverkan på resultatet.

I en av TLV:s känslighetsanalyser, där samtliga patienter övergår från behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril till LPD, inom tio år, uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 71 000 kronor. Resterande känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY är dominant till fördel för behandling med VLPD med tillägg av Ketosteril. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser resulterar i en kostnad per vunnet QALY som TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett svårighetsgrad.

Osäkerheterna förknippade med skattningen av kostnaden per vunnet QALY i TLV:s hälsoekonomiska analys bedöms sammantaget vara medelhöga.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för behandling med VLPD med ett proteinintag på under eller lika med 0,4 g/kg/dag med tillskott av Ketosteril är rimlig i relation till nyttan för patienter med kronisk njursjukdom stadium fyra och fem vid jämförelse mot behandling med lågprotein kost med ett proteinintag på 0,6–0,8 g protein/kg/dag.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har inte identifierat någon rekommendation gällande användningen av Ketosteril hos National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien eller Scottish Medicines Consortium (SMC).

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 17. 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

Kronisk njursjukdom (CKD) innebär onormala förändringar i njurarnas struktur och funktion som förekommit i mer än tre månader. Sjukdomen klassificeras utifrån fem stadier med avseende på hur stor volym vätska njurarna kan filtrera per minut.

Patienter i CKD stadium fyra och fem med $GFR \leq 25$ mL/min/1,73 m² har en kraftigt nedsatt njurfunktion vilket ofta leder till uremi (urin förgiftning) som ger uremiska symtom i form av trötthet, klåda, matleda, illamående, sömnproblem och koncentrationsproblem.

Ketosteril är ett kosttillskott som innehåller tio essentiella aminosyror och som är avsett som profylax mot, och behandling av, skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinmetabolism hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom med $GFR \leq 25$ ml/min/1,73 m² och som behandlas med proteinreducerad kost, det vill säga ≤ 40 g/dag.

TLV bedömer att LPD (0,6 g protein/kg/dag), vilket inte kräver inte tillskott av essentiella aminosyror, och är relevant jämförelsealternativ till VLPD ($\leq 0,4$ g protein/kg/dag) med till-

skott av Ketosteril. Detta eftersom LPD är det som rekommenderas för patienter i svensk klinisk praxis som förskrivits proteinreducerad kost och för att det idag saknas läkemedelsalternativ till Ketosteril som tillgodoser behovet av essentiella aminosyror vid förskrivning av proteinreducerad kost som kräver tillskott av essentiella aminosyror.

VLPD (0,3 g protein/kg/dag) med tillägg av Ketosteril har i kliniska studier visats fördröja tiden fram till start av njurersättande behandling (dialys eller njurtransplantation) och minska försämringstakten av njurfunktion (>50 % minskning från initial GFR) hos patienter med kronisk njursjukdom i stadium fyra och fem. Jämförelsearmen i dessa studier utgjordes av LPD med en proteinnivå på 0,6 g/kg/dag. TLV bedömer att VLPD med tillägg av Ketosteril har bättre effekt än LPD avseende att fördröja tid till njurersättande behandling och minska försämringstakten av njurfunktionen.

Ansökt pris för Ketosteril är 658,25 kronor (AUP) för en förpackning om 100 tabletter. Baserat på rekommenderad dosering motsvarar detta en läkemedelskostnad på 28 831 till 57 663 kronor per patient och år.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där VLPD med tillskott av Ketosteril jämförs mot LPD för vuxna patienter med kronisk njursjukdom 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+Ketosteril antas även vara konstant under modellens tidshorisont. Företaget antar att behandling med en proteinreducerad kost förlänger tid till dialys men tar inte hänsyn till att en andel patienter genomgår njurtransplantation.

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

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 VLPD+Ketosteril samt 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 njurersättande behandling. 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 dosintervall, det vill säga 18 tabletter per dag.

Enligt 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 levnadsår i jämförelse med LPD. Samtliga av TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig oavsett svårighetsgrad. Osäkerheterna i TLV:s resultat bedöms därför 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 mindre eller lika med 0,4 g/kg/dag.

8 Referenser

- [1] "Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom, https://njurmed.se/wp-content/uploads/2021/06/Nationellt_vardprogram_for_kronisk_njursjukdom.pdf," Nationellt programområde (NPO) för njur- och urinvägssjukdomar 2021.
- [2] S. Njurregister, "Svenskt Njurregister Årsrapport, <https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/Svenskt%20Njurregister%20%C3%85rsrapport%202022%20webbversion.pdf>," 2022.
- [3] "Riktlinjer för nutritionsbehandling vid icke dialysberoende kronisk njursjukdom för vuxna, https://njurmed.se/wp-content/uploads/2019/01/Riktlinjernjursvikt-utan-dialys-slutlig_nov23.pdf," Dietisternas riksförbunds referensgrupp i njurmedicin 2006, 2018.
- [4] G. Mircescu, L. Gârneață, S. H. Stancu, and C. Căpușă, "Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease," (in eng), *J Ren Nutr*, vol. 17, no. 3, pp. 179-88, May 2007, doi: 10.1053/j.jrn.2006.12.012.
- [5] L. Garneata, A. Stancu, D. Dragomir, G. Stefan, and G. Mircescu, "Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 27, no. 7, pp. 2164-76, Jul 2016, doi: 10.1681/asn.2015040369.
- [6] L. Garneata. (2022). Hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues of essential aminoacids in advanced chronic kidney disease; The impact on the long-term prognosis.
- [7] M. Aparicio, P. Chauveau, V. Précigout, J. L. Bouchet, C. Lasseur, and C. Combe, "Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet," (in eng), *J Am Soc Nephrol*, vol. 11, no. 4, pp. 708-716, Apr 2000, doi: 10.1681/asn.V114708.
- [8] P. Chauveau *et al.*, "Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet," (in eng), *Am J Clin Nutr*, vol. 90, no. 4, pp. 969-74, Oct 2009, doi: 10.3945/ajcn.2009.27980.
- [9] G. Brunori *et al.*, "Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study," (in eng), *Am J Kidney Dis*, vol. 49, no. 5, pp. 569-80, May 2007, doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.278.
- [10] D. F. Visser R, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT, "Reliability of the 7-point subjective global assessment scale in assessing nutritional status of dialysis patients.," presented at the Advances in Peritoneal dialysis, 1999.
- [11] R. S. l. e. f. njursjukdomar, "Riktlinjer för immunsuppression vid njurtransplantation," *Janusinfo*, 2008.
- [12] S. Njurregister, "Svenskt Njurregister Årsrapport, https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/SNR_arsrapport%202021_webversion.pdf," 2021.
- [13] S. H. J. Martin Neovius, Jonas K Eriksson, Carl-Gustaf Elinder, Britta Hylander, "Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study," *BMJ Open*, vol. 4, no. 2, 2014.
- [14] R. L. M. Melanie Wyld, Andrew Hayen, Kirsten Howard, Angela Claire Webster, "A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments," *PLoS Med.*, vol. 9, no. 9, 2012.
- [15] B. C. Nigar Sekercioglu, Sean Murphy, Gord Blackhouse, Brendan Barrett, "Estimates of health utility scores in chronic kidney disease," *Int Urol Nephrol.*, vol. 49, no. 11, 2017.
- [16] S. Z. Irina Gorodetskaya, Charles E McCulloch, Alan Bostrom, Chi-Yuan Hsu, Andrew B Bindman, Alan S Go, Glenn M Chertow, "Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease," *Kidney Int.*, vol. 68, no. 6, 2005.
- [17] S. Regionvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2022," 2021.
- [18] S. SCB, "Andel personer som arbetar i population i åldrarna 15-74 (AKU), data från 2021.," ed, 2022.

- [19] S. SCB, "Genomsnittlig arbetsvecka, åldersgrupper 25-54 och 55-74 år inkluderades. Data från 2020.," ed, 2022.
- [20] S. SCB, "Genomsnittliga löner beräknade genom att använda månadslöner från alla sektorer/utbildningar/kön. Baserat på data från 2021. Data framtagen 09/2022 ", ed, 2022.

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.