

AstraZeneca AS  
Postboks 6050, Etterstad  
0601 OSLO

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Seksjon/saksbehandler
		24.05.2019	19/01794-4	LØ/Aina J. Øvrebust

## REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 21-12-2018 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

### Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Til pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
U88	Glomerulonefritt/nefropati			N01	Raskt progredierende nefrittisk syndrom		
U99	Nyresvikt kronisk			N03	Kronisk nefrittisk syndrom		
				N04	Nefrotisk syndrom		
				N05	Uspesifisert nefrittisk syndrom		
				N18	Kronisk nyresykdom		
<u>Vilkår:</u> ingen							

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 503455, 574511.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmateriell.

Vedtaket gjelder kun for vedlikeholdsbehandling ved kronisk hyperkalemi hos pasienter med nyresykdom. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er utenfor metodevurdert bruk og er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9.

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Maks AUP	Refusjonspris
503455	5 gram	30 doseposer	2531,72	3 264,20	3264,20
574511	10 gram	30 doseposer	5 063,45	6 492,10	6492,10

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/ trinnpris for referansealternativet (patiomer, Veltassa). Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/ eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15.06.2019. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

#### **Begrunnelse**

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

#### Bakgrunn:

AstraZeneca AS har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for natriumzirkoniumsyklosilikat, til behandling av kronisk hyperkalemi hos pasienter med kronisk nyresykdom. Behandling av akutt hyperkalemi er ikke omfattet av metodevurderingen.

Natriumzirkoniumsyklosilikat er et ikke-polymert uorganisk pulver som ikke absorberes. Det har en ensartet mikroporestruktur som fortrinnsvis fanger kalium i bytte mot hydrogen- og natriumkationer. Natriumzirkoniumsyklosilikat er svært selektivt for kaliumioner *in vitro*, selv i nærvær av andre kationer som kalsium og magnesium. Det binder kalium gjennom hele gastrointestinal (GI)-traktus og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i GI-lumen. Dette fører til senket serum-kaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.

I vedlikeholdsfasen (forhindre tilbakevendende hyperkalemi) anbefales en startdose på 5 g én gang daglig. Hvis nødvendig kan dosen titreres opp til 10 g én gang daglig, eller ned til 5 g annenhver dag, avhengig av hva som kreves for å vedlikeholde et normalt kaliumnivå. Vedlikeholdsdosen bør ikke overskride 10 g én gang daglig.

Den generelle kliniske effekten av natriumzirkoniumsyklosilikat ved behandling av hyperkalemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

#### Helseøkonomisk analyse

Det er gjort en kostnadsminimeringsanalyse med natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) og patiomer (Veltassa).

Patiomer er en ikke-absorberbar kationbytterpolymer som inneholder et kalsiumsorbitolkompleks som motion. Utskillelse av kalium i feces øker gjennom binding av kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Binding av kalium reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i det gastrointestinale lumen, noe som fører til en reduksjon av serumkaliumnivåer.

Begge legemidlene doseres 1 gang daglig.

Direkte sammenlignende studier er ikke gjennomført, og kostnadsminimeringsanalysen er basert på indirekte sammenligning.

I match-justert indirekte sammenligning (MAIC), justert for studiespesifikke forskjeller i baseline-karakteristika, er natriumzirkoniumsyklosilikat vist å redusere kaliumnivåer i større grad enn patiomer de første 2 behandlingdagene. Effekten var sammenlignbar for vedlikeholdsbehandling, se tabell under.

Tabell 1: MAIC resultater vedlikeholdsbehandling - kaliumnivåer

Matching set	ZS-004 ESS*	Mean Potassium (mmol/L) (95% CI)				
		ZS (10g, QD)	ZS (5g, QD)	Placebo (ZS-004)	Patiromer	Placebo (OPAL-HK)
Observed	150	4.55 (4.36, 4.74)	4.82 (4.63, 5.01)	5.06 (4.95, 5.17)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)
MAIC: MP set 1 (base case)	42.18	4.71 (4.47, 4.95)	5.02 (4.72, 5.32)	5.17 (4.96, 5.37)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)
MAIC: MP set 2	24.21	4.71 (4.38, 5.05)	4.87 (4.32, 5.42)	5.08 (4.83, 5.32)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)
MAIC: MP set 3	24.36	4.62 (4.35, 4.89)	4.79 (4.41, 5.18)	5.03 (4.76, 5.30)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)
MAIC: MP set 4	25.08	4.74 (4.44, 5.04)	4.81 (4.48, 5.16)	5.19 (4.93, 5.45)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)
MAIC: MP set 5	68.95	4.57 (4.32, 4.82)	4.90 (4.69, 5.11)	5.22 (5.06, 5.37)	4.55 (4.43, 4.67)	4.95 (4.81, 5.09)

Abbreviations: CI: Confidence Interval; ESS: Effective Sample Size; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; MP: Maintenance phase; QD: Once daily

Notes: \* Patients matched on full patient populations at MP entry. Effective sample size accounts for missing data.

Tabell 2: MAIC resultater vedlikeholdsbehandling relativ effekt

Matching set	ZS-004 ESS*	MD† (95% CI)	
		ZS (10g, QD) versus patiromer	ZS (5g, QD) versus patiromer
Observed	150	-0.11 (-0.39, 0.17)	0.16 (-0.12, 0.45)
MAIC: MP set 1 (base case)	42.18	-0.06 (-0.41, 0.30)	0.26 (-0.18, 0.69)
MAIC: MP set 2	24.21	0.03 (-0.47, 0.54)	0.19 (-0.66, 1.04)
MAIC: MP set 3	24.36	-0.01 (-0.41, 0.39)	0.17 (-0.44, 0.78)
MAIC: MP set 4	25.08	-0.05 (-0.48, 0.38)	0.03 (-0.48, 0.53)
MAIC: MP set 5	68.95	-0.25 (-0.58, 0.08)	0.08 (-0.25, 0.41)

Abbreviations: CI: Confidence Interval; ESS: Effective Sample Size; MAIC: Matching adjusted indirect comparison; MD: Mean Difference; MP: Maintenance phase; QD: Once daily

Notes: \* Patients matched on full patient populations at MP entry. Effective sample size accounts for missing data.

I innlevert MAIC er det ikke vist signifikante forskjeller i relativ effekt ved vedlikeholdsbehandling. Legemiddelverket har ikke evaluert den innsendte indirekte sammenligningen i detalj, men anser at innsendt dokumentasjoner er tilstrekkelig for å vise at det ikke er klinisk relevante forskjeller i effekt mellom natriumzirkoniumsyklosilikat og patiromer. Legemiddelverket mener at natriumzirkoniumsyklosilikat vil være et alternativ til patiromer.

Natriumzirkoniumsyklosilikat leveres i 2 styrker med ulik pris, mens patiromer har samme pris for begge styrker.

Antatt dosering brukt i klinisk praksis er for natriumzirkoniumsyklosilikat 5 g QD (90 %), og 10 g QD (10 %), mens det for patiromer er 8,4 g QD. Antatt dosering er basert på anbefaling i preparatomtalene, samt uttalelser fra klinikere.

Legemiddelverket mener at kostnadene er tilstrekkelig belyst, i og med at natriumzirkoniumsyklosilikat er rimeligere enn patiromer for den styrken som antas å være mest

brukt. Det er derfor ikke sannsynlig at innføring av natriumzirkoniumsyklosilikat vil medføre økte kostnader.

Handelsnavn	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AIP	Maks AUP	Sammenlått kostnad per dag*	Refusjonspris
Lokelma	503455	5 gram	30 dose poser	2531,72	3264,20	119,57	3264,20
Lokelma	574511	10 gram	30 dose poser	5063,45	6492,10		6492,10
Veltassa		8,4 gram	30 dose poser	3096	4003	133,43	4003

\*basert på anslått dosering; (108,8 x 0,9 + 216,4 x 0,1)

### Budsjettkonsekvenser

Siden natriumzirkoniumsyklosilikat i all hovedsak vil gis til pasienter som ellers ville fått patimer, vil ikke refusjon av natriumzirkoniumsyklosilikat utvide pasientgrunnlaget totalt.

Gitt at natriumzirkoniumsyklosilikat ikke medfører økt kostnad per pasient, vil det heller ikke medføre økte kostnader for Folketrygden.

### **Klage**

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

### **Saksbehandlingstid**

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 21-12-2018

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 04.02.2019

Opphold i saksbehandlingstiden: 0 dager

Ferdig behandlet: 24.05-2019

Total saksbehandlingstid: 147 dager

### **Publisering**

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

*"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."*

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke

opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen  
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn  
enhetsleder

Christina Sivertsen  
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet  
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon  
Helseøkonomiforvaltningen  
Helseklage