

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Kaliumsitrat og kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya)

ID2020_044

Behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18.09.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Metodevurdering av legemiddelet Sibnaya (kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Sibnaya i henhold til bestilling (ID2020_044), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.08.2020):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av FrostPharma.

Alvorlighet og prognosetap

Ved distal renal tubulær acidose (dRTA) har nyrene nedsatt evne til å fjerne syre fra blodet, noe som fører til metabolsk acidose. Dagens behandling gir generelt god sykdomskontroll, men metabolsk acidose over tid kan medføre for eksempel skjelettsykdommer, veksthemming og kronisk nyresvikt. Sykdommen kan være primær (genetisk) eller sekundær (ervert), og rammer både barn og voksne.

Behandling av dRTA i norsk klinisk praksis

dRTA behandles med alkaliserende midler som nøytraliserer overskuddet av syre i blodet. I Norge brukes Kajos mikstur (kaliumsitrat) og Natron NAF tabletter (natriumbikarbonat). Dette er korttidsvirkende midler som må doseres flere ganger daglig.

Sibnaya er en fast kombinasjon av to kjente virkestoff (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat) i en ny formulering, depotgranulat. Sibnaya doseres to ganger daglig.

Pasientgrunnlag

Det kan være om lag 550 pasienter med dRTA (primær eller sekundær) i Norge, men antallet er svært usikkert. Legemiddelverket antar at færre enn 300 pasienter vil være aktuelle for behandling med Sibnaya hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon

B21CS er en åpen, sekvensiell studie som inkluderte 37 pasienter med bekreftet diagnose dRTA og som stod på standardbehandling (SoC) med korttidsvirkende alkaliserende midler i gjentatte daglige doseringer. Pasientene fortsatte med SoC i 5 dager (n=35) og fikk deretter Sibnaya to ganger daglig, først i løpet av en titreringsperiode med opptil 30 dagers varighet for å fastslå den optimale dosen, og deretter i 5 dager med denne optimale dosen (n=32). Primært utfallsmål i B21CS var bikarbonatnivå i blod ved steady state dosering, ved behandling med Sibnaya sammenlignet med SoC. Resultatene viste at pasientene hadde et gjennomsnittlig bikarbonatnivå i blod på 21,7 mmol/L ved behandling med SoC sammenlignet med 23,1 mmol/L ved behandling med optimal dose Sibnaya. Normalnivå er bikarbonat i blod over 22 mmol/L. Studien er ikke egnet til å kunne vurdere om Sibnaya gir en mereffekt sammenlignet med SoC. For det første er Sibnaya og SoC ikke sammenlignet direkte (head-to-head) i

B21CS, men sekvensielt. For det andre ble dosen med Sibnaya optimalisert, mens dette ikke ble gjort med SoC.

Pasienter som hadde fullført B21CS kunne fortsette behandling med Sibnaya i den åpne oppfølgingsstudien B22CS. Totalt 30 pasienter deltok i B22CS. Resultater fra studieslutt, etter en gjennomsnittlig studievarighet på seks år, foreligger. Resultatene viste at normalnivåer av bikarbonat og andre metabolske parametere ble opprettholdt over tid hos de fleste pasientene ved behandling med Sibnaya. Andel pasienter med normalt bikarbonatnivå varierte mellom 60 % - 91 % ved de ulike måletidspunktene i løpet av studien. Studien har ingen kontrollgruppe og gir derfor ikke informasjon om effekten av Sibnaya sammenlignet med SoC.

Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist at Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, og at det på gruppenivå er rimelig å anta omtrent sammenlignbar effekt på metabolsk acidose.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene er magesmerter (14 %), øvre magesmerter (8 %) og gastrointestinale smerter (2 %). Kvalme kan oppleves ved oppstart av behandlingen.

Kostnader

FrostPharma har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner Sibnaya med SoC, og har lagt til grunn en mereffekt av Sibnaya sammenlignet med SoC. Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist en mereffekt (se over), og har derfor ikke vurdert innsendt analyse fra FrostPharma.

Legemiddelverket har sammenlignet årlige legemiddelkostnader per pasient for Sibnaya, Kajos mikstur og Natron NAF tabletter:

Legemiddel	Legemiddelform	Legemiddelkostnad per år (maks AUP inkl. mva.)
Sibnaya 8 mEq	depotgranulat	140 700 NOK
Sibnaya 24 mEq	depotgranulat	138 800 NOK
Kajos	mikstur	45 200 NOK
Natron NAF	tabletter	15 800 NOK

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av Sibnaya til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Sibnaya ved behandling av dRTA vil være under 30 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Studieresultatene viser at Sibnaya er effektiv i å normalisere bikarbonatnivå i blod og andre metabolske parametere hos pasienter med dRTA. Innsendt dokumentasjon er ikke egnet til å kunne vurdere om Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, slik FrostPharma hevder. Legemiddelverket vurderer at det på gruppenivå er rimelig å anta at Sibnaya og SoC har omtrent sammenlignbar effekt på metabolsk acidose.

Sibnaya er en depotformulering, og langsom frisetting av de alkaliske saltene gjør at Sibnaya kan doseres to ganger daglig. Den medisinske fageksperten forteller at dette er en stor fordel. Dagens behandling er korttidsvirkende, og må doseres flere ganger daglig. Legemiddelformen gjør også at bitter smak av virkestoffene maskeres. Formuleringen kan derfor være en fordel for noen pasienter, og kan bidra til å øke behandlingsetterlevelsen.

Årlig merkostnad for Sibnaya sammenlignet med SoC er om lag 100 000 NOK per pasient med maksimalpriser for legemidlene.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG.....	7
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 Problemstilling	10
1.2 Distal renal tubulær acidose (dRTA)	10
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	10
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	11
1.4 Behandling av distal renal tubulær acidose	11
1.4.1 Behandling med Sibnaya.....	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	12
1.4.3 Plassering av Sibnaya i behandlingstilbudet.....	13
1.4.4 Komparator	13
2 INNSEDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1 Studie B21CS	15
2.2 B22CS (OLE).....	17
2.3 Observasjonsstudier (RWD) for standardbehandling	18
2.4 Legemiddelverkets vurdering	18
3 ØKONOMISK ANALYSE	21
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	23
REFERANSER	25
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	26

Logg

Bestilling:	ID2020_044
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk (metodevarsel)
Legemiddelfirma:	FrostPharma AB
Preparat:	Sibnaya
Virkestoff:	Kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat
Indikasjon:	Behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre
ATC-nr:	A12BA30
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	30-04-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-07-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-10-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	28-03-2023
Klinikere kontaktet for første gang	20-04-2023
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket	31-03-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager

Rapport ferdigstilt	18-09-2023
Saksbehandlingstid	315 dager. Dette inkluderer 149 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutreder	Kirsti Hjelme
Medisinsk fagekspert	Martin Valla
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

AUP	Apotekenes utsalgspris
dRTA	distal renal tubulær acidose
ERKNet/ESPN	European Rare Kidney Disease Reference network and inherited kidney diseases of the European Society for Paediatric Nephrology
mEQ	Milliekvivalenter. Enhet for alkalitet, dvs. kapasitet til å nøytralisere syre
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SoC	Standardbehandling

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Sibnaya (kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat) i henhold til bestilling (ID2020_044), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (31.08.2020):

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kaliumsitrat, kaliumhydrogenkarbonat (Sibnaya) til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sibnaya fikk markedsføringstillatelse (MT) 30-04-2021 i EMA til behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre, og er markedsført i Norge fra 01-02-2023.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av FrostPharma. FrostPharma har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner Sibnaya med standardbehandling (SoC) hos pasienter med dRTA.

1.2 Distal renal tubulær acidose (dRTA)

Nyrene har en viktig rolle i kroppens syre-base balanse. Ved distal renal tubulær acidose (dRTA¹) har distale tubuli i nyrene nedsatt evne til å fjerne syre fra blodet, noe som fører til metabolsk acidose. Ved metabolsk acidose er pH i blodet under 7,35, og konsentrasjonen av bikarbonat² er lavere enn 22 mmol/l (1). Andre symptomer er blant annet for lav konsentrasjon av kalium i blodet (hypokalemi).

Sykdommen kan være primær (genetisk) eller sekundær (ervert). Hos barn er primær dRTA vanligst. Sekundær dRTA er vanligvis knyttet til en underliggende autoimmun systemisk sykdom, som for eksempel Sjögrens syndrom, og forekommer vanligvis hos voksne.

Komplikasjoner ved dRTA kan være skjelettsykdommer, veksthemming, nefrokalsinose (nyreforkalkning), nyrestein og kronisk nyresvikt. Hørseltap kan også forekomme ved noen av de genetiske variantene.

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2017, i forbindelse med at Sibnaya ble tilkjent orphan drug designation for behandling av dRTA, ble det anslått at omtrent 2,1 av 10 000 personer er rammet av dRTA i EU (2). Det europeiske nettverket ERKNet/ESPN³ (3) viser til en studie som har estimert en prevalens på <1:100 000 for primær dRTA (4), og en annen studie som har estimert at sekundær dRTA har en prevalens som er omtrent 10 ganger høyere enn dette (5).

¹ dRTA er også kjent som Type 1 RTA

² HCO₃⁻, også kalt hydrogenkarbonat

³ European Rare Kidney Disease Reference network and inherited kidney diseases of the European Society for Paediatric Nephrology

Det finnes ikke noen oversikt over antall pasienter med dRTA i Norge. Den medisinske fageksperten som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, anslår at det totalt er rundt 50 pasienter med primær dRTA i Norge. Anslaget er basert på estimert prevalens av primær dRTA i litteraturen (ca. 1:100 000), og antallet ser ut til å stemme med erfaringene fra Rikshospitalet, som har behandlingsansvar for disse barna i Helse Sør-Øst. Pasienter med sekundær dRTA kommer i tillegg. Hvis prevalensen av sekundær dRTA er omtrent 10 ganger høyere enn for primær dRTA (se over), tilsvarer dette rundt 500 pasienter i Norge. Det vil si totalt om lag 550 norske pasienter med dRTA, men antallet er svært usikkert.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Sykdommen rammer både barn og voksne, og primær dRTA er livslang. Dagens behandling er alkaliserende midler (se kapittel 1.4.2) for å korrigere den metabolske acidosen, og dermed redusere symptomer og risiko for komplikasjoner ved dRTA. Den medisinske fageksperten forteller at ikke alle pasientene oppnår behandlingsmålet med høyeste tolererbare dose av dagens behandling. En observasjonsstudie av 340 pasienter med primær dRTA behandlet med SoC, viser økt forekomst av blant annet kronisk nyresykdom (CKD) og nefrokalsinose selv om dagens SoC generelt gir god sykdomskontroll (6), se kapittel 2.3.

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen (se kapittel 3), og har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 Behandling av distal renal tubulær acidose

1.4.1 Behandling med Sibnaya

Indikasjon

Behandling av distal renal tubulær acidose (dRTA) hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre.

Virkningsmekanisme

Sibnaya er en fast kombinasjon av de to saltene kaliumsitrat og kaliumbikarbonat. Begge fungerer som alkaliserende midler og buffer mot metabolsk acidose. Kalium bidrar til å korrigere hypokalemi. I tillegg virker sitrat også som et kalsium-chelaterende middel.

Dosering

Dosering er basert på alder og vekt, og titreres trinnvis for å oppnå optimal dose som gir tilstrekkelig metabolsk acidosekontroll basert på plasmabikarbonatnivåer:

- Voksne: ved oppstart 1 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 0,5 mEq/kg/dag til optimal dose.
- Ungdom fra 12 år: ved oppstart 1 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,0 mEq/kg/dag til optimal dose
- Barn fra og med 4 til og med 11 år: ved oppstart 2 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,5 mEq/kg/dag til optimal dose.
- Barn fra og med 1 til og med 3 år: ved oppstart 4 mEq/kg/dag, med en maksimal trinnvis økning/reduksjon på 1,5 mEq/kg/dag til optimal dose.

Total daglig dose administreres to ganger daglig, vanligvis med tolv timers mellomrom.

Ved bytte fra en annen alkaliserende behandling til Sibnaya, bør behandlingen starte med dosen som ble brukt med tidligere behandling (i mEq/kg/dag) og titreres der det er nødvendig, som beskrevet ovenfor. Maksimal dose, uavhengig av aldersgruppe, er enten 10 mEq/kg/dag eller en total daglig dose på 336 mEq, avhengig av hvilken som er lavest. Preparatomtalen gir egne doseringsanbefalinger til personer med nedsatt nyrefunksjon.

Sibnaya er et depotgranulat i doseposer til oral bruk. Dosen svelges med et stort glass vann, eller blandes (uten knusing) med små mengder myk mat (f.eks. fruktpuré, yoghurt). Blandingen svelges uten tygging.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er magesmerter (14 %), øvre magesmerter (8 %) og gastrointestinale smerter (2 %). Kvalme kan oppleves ved oppstart av behandlingen.

For mer informasjon, se preparatomtalen til Sibnaya (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av dRTA i regi av Helsedirektoratet. Tubulopatier er omtalt i generell veileder i pediatri, sist oppdatert 01-01-2017 (8). En arbeidsgruppe i det europeiske nettverket ERKNet/ESPN har oppsummert tilgjengelig kunnskap og gir anbefalinger om diagnostisering, behandling og oppfølging av dRTA (publisert 2021)(3). Ifølge den medisinske fageksperten som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er denne retningslinjen representativ for behandling av dRTA i norsk klinisk praksis. Disse anbefalingene sammenfaller også med anbefalingene i UpToDate for «Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis» i (sist oppdatert 30-03-2022)(9), som også brukes av norske klinikere.

Behandlingsanbefalinger fra det europeiske nettverket er gjengitt under.

dRTA behandles med alkaliserende midler som nøytraliserer overskuddet av syre i blodet. Målet er at blodnivåene av bikarbonat, klorid og kalium, samt utskillelsen av kalsium i urinen, holdes innenfor normalområdet. Dette vil lindre symptomene og hindre utvikling av komplikasjoner ved dRTA.

Det finnes en rekke ulike alkaliske legemidler tilgjengelig. Forskjellen mellom midlene er i hovedsak saltet (vanligvis kalium eller natrium), alkali (bikarbonat eller sitrat) og formuleringen (mikstur, tabletter eller pulver/granulat). Ingen av de alkaliske midlene som har vært tilgjengelige så langt har spesifikk indikasjon for behandling av dRTA. Valg av behandling i klinisk praksis avhenger gjerne av hvilke midler som er tilgjengelige og hva pasienten foretrekker.

Dose av de alkaliserende midlene tilpasses individuelt, og avhenger blant annet av pasientens alder, biokjemisk respons og diett. Vanlig startdose er 2–3 mEq/kg/dag. Små barn kan trenge en høyere dose. Den totale daglige dosen som er nødvendig for å kontrollere acidosen kan variere betydelig mellom pasienter. En diett med begrenset inntak av animalske proteiner, og som er rik på frukt og grønnsaker, vil minske syremengden og kan dermed bidra til å redusere behovet for tilskudd av alkaliske midler.

Doseringen bør være så hyppig som mulig for å sikre vedvarende kontroll av acidosen. Dagens alkaliserende midler er korttidsvirkende, og så snart bufferkapasiteten er oppbrukt, vil pasienten igjen få

acidose med tilhørende risiko for komplikasjoner frem til neste dose blir tatt og gir effekt. Spebarn som mates hyppig kan få en dose samtidig med hvert måltid, mens eldre barn og voksne gjerne tar 3-4 doser daglig.

I Norge brukes Kajos mikstur (kaliumsitrat) og Natron NAF tabletter (natriumbikarbonat) ifølge den medisinske fageksperten Legemiddelverket har vært i kontakt med. I sjeldne tilfeller brukes legemidler på godkjenningfritak, for eksempel Acalca depottabletter (kaliumsitrat) og Urocit-K depottabletter (kaliumsitrat).

Ved alvorlig dRTA er det generelt vanskelig å nå behandlingsmålene fullt ut forteller den medisinske fageksperten. Legemidlene må tas ofte og i store doser. Kajos mikstur og Natron NAF tabletter er forbundet med bivirkninger, særlig ved store doser, og optimal behandlingsetterlevelse er derfor vanskelig å oppnå.

1.4.3 Plassering av Sibnaya i behandlingstilbudet

Sibnaya er en fast kombinasjon av to kjente virkestoff (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat) i en ny formulering, depotgranulat. Langsom frisetting av de alkaliske saltene gjør at Sibnaya kan doseres to ganger daglig. Dagens standardbehandling (SoC) er korttidsvirkende og må doseres flere ganger daglig.

Sibnaya vil være et alternativ til dagens SoC med alkaliserende legemidler.

FrostPharma foreslår at Sibnaya plasseres som andrevalg i behandlingen av dRTA, det vil si til pasienter som ikke oppnår metabolsk kontroll med SoC. Metabolsk kontroll er definert som bikarbonat i blod over 22 mmol/l og fravær av hyperkalsuri.

Den medisinske fageksperten forventer at Sibnaya kan bli førstevalget ved dRTA, særlig ved primær dRTA som debuterer i barnealder. Dosering to ganger daglig anses å være en stor fordel. Dette gjør at nivået av plasma-bikarbonat kan holdes mer stabilt, og kan også føre til bedre behandlingsetterlevelse.

Fageksperten anser også at det er en fordel at Sibnaya ikke inneholder natrium, slik som Natron NAF tabletter. Dette fordi inntak av natrium kan øke kalsiumutskillelsen i urin, og dermed forverre tendensen til nefrokalsinose og nyrestein hos pasienter med dRTA. At kalium er eneste kation i Sibnaya gjør også at risikoen for hypokalemi, som er vanlig ved dRTA, blir svært liten. Sibnaya har heller ikke den vonde smaken som mange trekker frem ved Kajos mikstur ifølge fageksperten, og skal heller ikke ha samme tendens til gassdannelse i magesekken som Natron NAF tabletter.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er SoC med alkaliserende legemidler, først og fremst Kajos mikstur og Natron NAF tabletter.

Disse legemidlene har ikke spesifikk indikasjon for behandling av dRTA, og har ikke tidligere vært metodevurdert. Alkaliserende legemidler har imidlertid dokumentert effekt ved dRTA, er veletablert behandling i dagens praksis og har lav kostnad. Kajos mikstur og Natron NAF tabletter er derfor valgt som komparatører i metodevurderingen.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

MT for Sibnaya til behandling av dRTA hos pasienter > 1 år var basert på studien B21CS, en multisenter, åpen, sekvensiell fase 2/3 studie som sammenlignet Sibnaya med SoC. Pasienter som hadde fullført B21CS kunne fortsette behandling med Sibnaya i den åpne oppfølgingsstudien B22CS, og på tidspunktet for MT forelå 24-månedersdata fra denne studien (1).

I innsendt dokumentasjon fra FrostPharma er følgende studier hos pasienter med dRTA inkludert:

- B21CS
- B22CS, herunder upubliserte resultater fra endelig analyse ved studieslutt, etter gjennomsnittlig 6 års behandling med Sibnaya
- Lopez-Garcia et al 2019 (6) – en retrospektiv observasjonsstudie med langtidsdata for 340 pasienter med primær dRTA behandlet med SoC
- Gomez-Conde et al 2021 (10) – en retrospektiv observasjonsstudie med langtidsdata for 16 pasienter i Spania med primær dRTA behandlet med SoC

En oversikt over Sibnaya-studiene B21CS og B22CS er vist i Tabell 1.

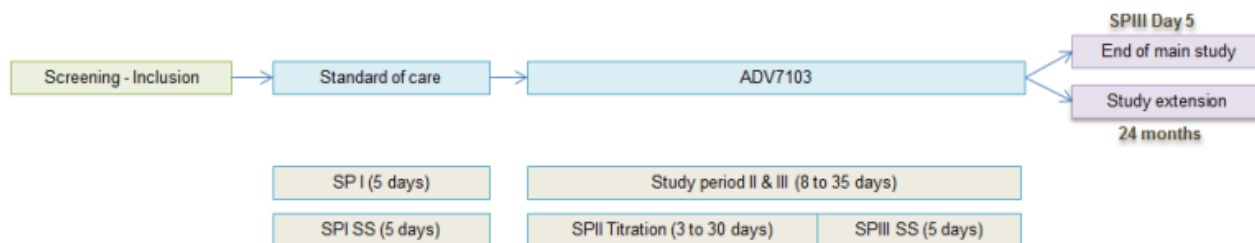
Tabell 1 Kliniske studier av Sibnaya ved dRTA

	B21CS (1, 11)	B22CS (1, 12)
Studiedesign	Fase 2/3, multisenter, åpen, sekvensiell i 3 faser: 1: SoC i 5 dager 2: Sibnaya titrering i inntil 30 dager 3: Sibnaya i optimal dose i 5 dager	Åpen oppfølgingsstudie (OLE)
Pasienter	Barn og voksne med dRTA N=37	Barn og voksne med dRTA fra studie B21CS N=30
Intervensjon	Sibnaya	Sibnaya
Komparator	SoC: pasientens vanlige alkaliserende behandling, f.eks. natriumbikarbonat, natriumsitrat, kaliumbikarbonat eller kaliumsitrat, alene eller i kombinasjon og i ulike korttidsvirkende formuleringer	Ingen
Primært utfallsmål	Bikarbonatnivå i blod ved steady state dosering, ved behandling med Sibnaya sammenlignet med SoC	Bivirkninger
Sekundære utfallsmål	Bikarbonatmålinger i blod (respondere, AUC, C _{min} , svingninger) Kaliumnivå i blod Urinparametere	Bikarbonatnivå i blod Kaliumnivå i blod Urinparametere

AUC: arealet under kurven. C_{min}: minste konsentrasjon. dRTA: distal renal tubulær acidose. SoC: standardbehandling

2.1 Studie B21CS

B21CS er en åpen, sekvensiell studie som inkluderte 37 pasienter med bekreftet diagnose dRTA og som stod på standardbehandling (SoC) med korttidsvirkende alkaliserende midler i gjentatte daglige doseringer. Pasientene fortsatte med SoC i 5 dager (n = 35) og fikk deretter Sibnaya to ganger daglig, først i løpet av en titreringsperiode med opptil 30 dagers varighet for å fastslå den optimale dosen, og deretter i 5 dager med denne optimale dosen (n = 32).



ADV7103: Sibnaya. SP: studiefase. SS: Steady state

Figur 1 Studiedesign B21CS (1)

Studien inkluderte 7 voksne, 10 ungdommer 12–17 år, 15 barn 4–11 år og 5 barn 1–4 år. Gjennomsnittsalder i disse gruppene var henholdsvis 23 år, 14 år, 7 år og 2,6 år. Det var flere kvinner enn menn i studiepopulasjonen (23 [62 %] kvinner og 14 [38 %] menn). Nesten alle pasientene (35 av 37) hadde den arvelige formen av dRTA, mens 1 pasient hadde ervervet dRTA som følge av Sjögrens syndrom. For 1 pasient var type dRTA ukjent, men arvelig form var antatt. Gjennomsnittlig bikarbonatnivå i blod var 23,2 mmol/L ved baseline.

SoC bestod av en rekke ulike alkaliserende behandlinger. Nesten 50 % av pasientene brukte 2 alkaliserende midler. De vanligste SoC var kaliumsitrat med natriumbikarbonat i fast kombinasjon (9 [24,3 %] pasienter), kaliumsitrat (8 [21.6 %] pasienter) og natriumbikarbonat (7 [18.9 %] pasienter). Gjennomsnittlig dose ved steady state var 2,78 mEq/kg/dag for SoC og 3,31 mEq/kg/dag for Sibnaya. Doseringen i mEq/kg/dag var høyest hos de minste barna, og sank med alderen. Flertallet av pasientene (74 %) trengte dosetitrering av Sibnaya. Om lag 87 % av pasientene tok SoC minst 3 ganger i løpet av dagen (opptil 6 ganger), og ca. 27 % av pasientene, særlig barn, tok SoC i løpet av natten også.

Primært utfallsmål i B21CS var bikarbonatnivå i blod ved steady state dosering, ved behandling med Sibnaya sammenlignet med SoC. Resultatene viste at pasientene hadde et gjennomsnittlig bikarbonatnivå i blod på 21,7 mmol/L ved behandling med SoC sammenlignet med 23,1 mmol/L ved behandling med Sibnaya. Gjennomsnittlig forskjell var 1,42 mmol/l (95 % KI 0,41 – 2,43).

Tabell 2 Resultater studie B21CS. PP populasjon, dvs. pasienter som fullførte studien uten store protokollavvik.

	Sibnaya (N=30)	SoC (N=30)	Forskjell
Bikarbonatnivå ved steady state, mmol/L (gjennomsnitt (SD))	23,1 (1,62)	21,7 (3,06)	1,42 (95 % KI 0,41-2,43) Non-inferiority verdi <0,0001
Andel med normalt bikarbonatnivå (n/N (%))	26/29 (90 %)	13/29 (45 %)	p=<0,001
Bikarbonatnivå, mmol/L (gj.snitt.):			
AUC 0-12 timer	270,6	270,9	p=0,8418
AUC 0-24 timer	536,8	567,9	p=0,9718
Cmin	19,8	20,4	p=0,3370
Svingning	4,8	4,3	p=0,3370
Andel med hypokalemi (n/N (%))	5/28 (18 %)	5/28 (18 %)	p=1,000

AUC: arealet under kurven. Cmin: minste konsentrasjon.

Normale bikarbonatnivåer ble vist i alle aldersgrupper ved behandling med Sibnaya, med unntak av hos de yngste barna (1 – 4 år) hvor gjennomsnittlig bikarbonatnivå var 21,8 mmol/L.

Tabell 3 Resultater studie B21CS. Dosering og bikarbonatnivå per aldersgruppe ved behandling med hhv Sibnaya og SoC (1)

	Sibnaya		SoC	
	Dosering mEq/dag	Bikarbonatnivå mmol/L	Dosering mEq/dag	Bikarbonatnivå mmol/L
Voksne	108,39	23,8	118,72	24,1
Ungdom (12-17 år)	124,25	23,3	93,28	22,5
Barn (4-11 år)	96,46	22,8	64,79	19,9
Barn (1-4 år)	90,00	21,8	63,31	20,0
Alle pasienter	105,41	23,1	82,49	21,7

Hvordan behandling med SoC og Sibnaya ble akseptert av pasientene, bl.a. smak, om behandlingen er lett å svelge og om den er lett å administrere, ble vurdert ved hjelp av en 100 mm VAS-skala eller en hedonisk ansiktsskala hos barna. Sibnaya ble vurdert å ha bedre smak enn SoC (74 mm vs 49 mm) og å være lettere å administrere (76 mm vs. 60 mm), mens det ikke var forskjell mellom behandlingene i hvor lett de er å

svelge (71 mm vs. 69 mm). Resultatene var tilsvarende mellom de ulike aldersgruppene, med unntak av hos barna (4-11 år), som vurderte smak og administrering likt for de to behandlingene. Barna rapporterte også at SoC var lettere å svelge enn Sibnaya.

2.2 B22CS (OLE)

Pasienter som hadde fullført B21CS kunne fortsette behandling med Sibnaya i minst 24 måneder i den åpne oppfølgingsstudien B22CS. Utprøver kunne justere doseringen av Sibnaya hvis det ble vurdert å være nødvendig basert på laboratorieresultater. Totalt 30 pasienter deltok i OLE-studien, og for 29 av disse pasientene ble det innsamlet data i opptil 24 måneder (1, 12). FrostPharma har ettersendt resultater fra endelig analyse ved B22CS-studieslutt, etter en gjennomsnittlig studievarighet på seks år.

Effektresultater

Andel pasienter med bikarbonatnivå innenfor normalområdet ved behandling med Sibnaya varierte mellom 60 % - 91 % ved de ulike måletidspunktene i løpet av studieperioden, se

Tabell 4.

Tabell 4 Andel pasienter (% og n/N) med bikarbonatnivå innenfor normalområdet ved måletidspunktene i studie B22CS. Analysen inkluderer kun pasienter som hadde tatt blodprøven før første morgendose med Sibnaya.

BL	3M	6M	12M	18M	24M	36M	48M	60M	EOS
52 %	91 %	63 %	79 %	85 %	63 %	82 %	68 %	60 %	74 %
13/25	21/23	12/19	15/19	17/19	15/24	18/22	13/19	12/20	14/19

BL: baseline, siste tilgjengelige måling før administrering av Sibnaya. EOS: studieslutt. M: måned

Andel pasienter med normale kaliumnivåer var 84 % ved baseline og varierte mellom 79 % - 94 % ved de ulike måletidspunktene; 94 % ved M12, 91 % ved M24, 91 % ved M36, 90 % ved M48, 83 % ved M60 og 79 % ved studieslutt.

Noen kliniske endepunkt var eksplorative utfallsmål i B22CS. Det ble ikke sett noen tydelig påvirkning på nefrokalsinose, rakitt, osteomalasi, vekst hos barn eller pubertetsutvikling. Andel pasienter med nyrestein økte fra 24 % ved baseline til 44 % ved studieslutt. Bentetthetsmålinger var generelt innenfor normalområdet for flertallet av pasientene ved alle de årlige målingene, og det var en tendens til gradvis forbedring av bentetthet i ryggraden løpet av studieperioden.

Behandlingsetterlevelse

Behandlingsetterlevelse (compliance) var generelt god i løpet av studien, men sank over tid. De første 24 månedene var compliance over 90 % for 62 % av pasientene, 75 – 90 % for 17 % av pasientene og 50 – 74 % for 21 % av pasientene. Ingen av pasientene hadde compliance under 50 % denne perioden. Ved studieslutt var compliance over 90 % for 37 % av pasientene og 75 – 90 % for 22 % av pasientene. Compliance var generelt lavest hos ungdom. Ved studieslutt var compliance under 50 % for 4/7 ungdommer (57 %) sammenlignet med 1/12 barn (8 %) og ingen av de voksne.

Bivirkninger

Ved tidspunktet for MT var 24-månedersdata fra B22CS tilgjengelig (n=30), i tillegg til korttidsdata fra B21CS (n=34), og EMA påpekte at sikkerhetsdata var begrenset (1). Basert på tilgjengelige data, vurderte EMA at Sibnaya og SoC har sammenlignbar sikkerhetsprofil. Behandlingen gir hovedsakelig gastrointestinale bivirkninger, men ikke av en slik grad at noen av pasientene hadde avsluttet behandlingen med Sibnaya på grunn av bivirkninger i løpet av de 24 månedene.

Oppdaterte sikkerhetsdata etter gjennomsnittlig 6 års behandling i OLE-studien er i samsvar med tidligere data. I løpet av studien var det 6 pasienter (20 %) som rapporterte 13 behandlingsrelaterte bivirkninger, og dette var i all hovedsak gastrointestinale bivirkninger (11 GI-bivirkninger hos 5 pasienter). Det var også ett tilfelle av hypokalemi og ett tilfelle av nyrestein. Det var ingen bivirkninger som førte til behandlingsavslutning eller dødsfall, og det ble heller ikke rapportert noen alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger eller tilfeller av hyperkalemi.

2.3 Observasjonsstudier (RWD) for standardbehandling

Lopez-Garcia et al 2019 er en retrospektiv observasjonsstudie med langtidsdata for 340 pasienter med primær dRTA behandlet med SoC i 29 land (6). Mer enn 30 ulike alkaliserende midler ble brukt, herunder bikarbonat oralt (25 %), sitrat oralt (42 %) eller begge (33 %). Median dose som var forskrevet var 1,9 (IQR⁴ 1,2 – 3,3) mEq/kg/dag, og var høyest hos de yngste pasientene. Bikarbonatnivå i blod og kalsiumutskillelse i urin ved siste oppfølging ble brukt som markør for metabolsk kontroll. Metabolsk kontroll var oppnådd hos 51 % av pasientene, og oftere hos pasienter i land med høy BNP enn i land med lav BNP (67 % vs. 23 %). Andel pasienter med bikarbonatnivå innenfor normalområdet (>22 mmol/L) var 57 %. Voksen høyde var noe lavere enn gjennomsnittshøyde i normalbefolkningen, med et standardavvik på -0,57 (±1,16), men flertallet (90 %) av de voksne pasientene hadde oppnådd en høyde innenfor normalområdet. Forekomsten av kronisk nyresykdom (CKD) stadium ≥2 var høyere i studiekohorten enn i normalbefolkningen, og var 35 % hos barna og 82 % hos de voksne. Ingen av pasientene hadde CKD stadium 5. Av andre vanlige langtidsresultater ved dRTA, var nefrokalsinose rapportert hos 88 % av pasientene og hørseltap hos 36 % av pasientene (88 % hos pasienter med genmutasjonen *ATP6V1B1*). Studien viste en sammenheng mellom metabolsk kontroll og økt voksen høyde og bedre nyrefunksjon (økt eGFR). De langsiktige utfallsmålene er basert på data fra de voksne pasientene i studien (18 – 70 år). Tidligere behandling hos disse pasientene, blant annet i barndommen, vil ha påvirket de langsiktige utfallsmålene, og er ikke nødvendigvis representativ for dagens SoC. Studien er sponset av Advicenne, MT-innehaver av Sibnaya.

Gomez-Conde et al 2021 er en retrospektiv observasjonsstudie med langtidsdata for 16 pasienter i Spania med primær dRTA behandlet med SoC (10). I denne studien konkluderer forfatterne med at pasienter med dRTA kan utvikle CKD over tid til tross for metabolsk kontroll, og at tidlig diagnose forbedrer prognose for høydevekst på lang sikt.

⁴ IQR – Interquartile Range, variasjonsbredde i kvartiler

2.4 Legemiddelverkets vurdering

Sibnaya er en fast kombinasjon av to kjente virkestoff (kaliumsitrat og kaliumbikarbonat) i en ny formulering, depotgranulat. Studieresultatene viser at Sibnaya er effektiv i å normalisere bikarbonatnivå og kaliumnivå i blodet til pasienter med dRTA.

Viktige svakheter ved Sibnaya-studiene er manglende kontrollarm og at få pasienter var inkludert. Kun 32 pasienter ble behandlet med Sibnaya i B21CS, og 30 av disse fortsatte i OLE-studien B22CS. Videre er effekten hovedsakelig målt ved bruk av surrogate endepunkter (bikarbonatnivå i blod og andre metabolske parametere), og vi vet lite om effekten på langsiktige kliniske utfallsmål.

Innsendt dokumentasjon er ikke egnet til å kunne vurdere om Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, slik FrostPharma hevder. Sibnaya og SoC er ikke sammenlignet direkte (head-to-head) i B21CS, men sekvensielt. Det vil si at pasientene er sine egne kontroller. I B21CS fikk pasientene sin vanlige behandling med SoC i 5 dager, deretter hadde de en titreringsperiode på inntil 30 dager for å finne optimal dose med Sibnaya, og til slutt 5 dager med optimal dose Sibnaya. Resultatene viste at pasientene hadde et gjennomsnittlig bikarbonatnivå i blod på 21,7 mmol/L ved behandling med SoC sammenlignet med 23,1 mmol/L ved behandling med optimal dose Sibnaya. I studien ble altså dosen med Sibnaya optimalisert, mens dette ikke ble gjort med SoC. Doseringen var i gjennomsnitt lavere med SoC (82,5 mEq/dag) enn med Sibnaya (105,4 mEq/dag). Resultatene (Tabell 3) viser som forventet en tendens til høyere bikarbonatnivå ved høyere dosering av alkaliserende middel. Vi vet derfor ikke om tettere oppfølging og titrering av SoC kunne gitt tilsvarende resultat på bikarbonatnivå som ble oppnådd med Sibnaya. Dette ble også påpekt av EMA, som konkluderte med at disse svakhetene ved studiedesignet gjør at påstander om non-inferiority og superiority av Sibnaya vs. SoC ikke er gyldig. Andel pasienter med normalt bikarbonatnivå på SoC var lavere i B21CS (45 %) enn i observasjonsstudien til Lopez-Garcia (57 %)(6), og dette kan indikere at behandling med SoC ikke var optimalisert i B21CS. I B21CS ser det også ut til å være dårligere kontroll av bikarbonatnivå på SoC-behandling ved i steady state-perioden (gjennomsnitt: 21,7 mmol/L, respondere: 45 %) enn ved baseline-målingen (gjennomsnitt: 23,2 mmol/L, respondere: 52 %). Det er steady-state-målingen av SoC som blir brukt i sammenligningen med Sibnaya.

Studien B22CS er primært for å evaluere langtids sikkerhet og tolerabilitet av Sibnaya. Resultatene på sekundære effektutfallsmål tyder på at Sibnaya kan opprettholde normalnivåer av bikarbonat, klorid og andre metabolske parametere hos de fleste pasientene over tid. Det er imidlertid stor variasjon mellom målingene, andel med normalt bikarbonatnivå varierte mellom 60 % - 91 % og andel med normalt kaliumnivå mellom 79 % - 94 % i løpet av studieperioden. Variasjoner over tid ble også sett for andre metabolske parametere. Det er få pasienter i studien (n=30) og det ble gjort bare én måling ved hvert studiebesøk. Resultatene vil være avhengig av hvor lang tid det har gått etter inntak av Sibnaya, behandlingsetterlevelse og når det sist ble gjort dosejustering. Dette kan være noe av forklaringen på variasjonene. Studien har ingen kontrollgruppe og gir derfor ikke informasjon om effekten av Sibnaya sammenlignet med SoC. I observasjonsstudien til Lopez-Garcia ble bikarbonatnivå ved siste oppfølging rapportert, og det ble funnet at 57 % av pasientene behandlet med SoC hadde normalt bikarbonatnivå. I denne studien ble det også vist at en større andel hadde metabolsk kontroll i land med høy BNP enn i land med lav BNP. Det kan derfor antas at andelen med normalt bikarbonatnivå var høyere enn 57 % i landene med tilsvarende BNP-nivå som Norge. I så fall vil andelen være omtrent i samme område som rapportert

for Sibnaya i B22CS⁵. EMA skriver også at responderratene for Sibnaya i B22CS synes å være sammenlignbare med SoC (1).

Sibnaya er en depotformulering, og langsom frisetting av de alkaliske saltene gjør at Sibnaya kan doseres to ganger daglig. Dagens behandling er korttidsvirkende, og må doseres flere ganger daglig. Legemiddelformen gjør også at bitter smak av virkestoffene maskeres. Formuleringen kan derfor være en fordel for noen pasienter, og kan bidra til å øke behandlingsetterlevelsen (compliance). Compliance ved behandling med Sibnaya var generelt god i OLE-studien B22CS, men sank over tid. Compliance var over 75 % for 79 % av pasientene ved måned 24 og for 59 % av pasientene ved studieslutt. Det var ingen av pasientene som hadde compliance under 50 % ved måned 24, mens dette var tilfellet for 5 av pasientene ved studieslutt. Vi har imidlertid ikke informasjon om compliance med SoC, og kan derfor ikke vurdere om compliance er bedre med Sibnaya enn med SoC.

De pasientrapporterte målingene av behandlingsaksept i B21CS må tolkes med forsiktighet. Studien er åpen og sekvensiell, og dette gir risiko for bias i sammenligning av subjektive utfallsmål mellom SoC og Sibnaya. Vi kjenner heller ikke motivasjonen til pasientene som valgte å bli med i Sibnaya-studiene, for eksempel om de var misfornøyde med pågående SoC og derfor ønsket å prøve en ny behandling.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at det ikke er vist at Sibnaya har en mereffekt sammenlignet med SoC, og at det på gruppenivå er rimelig å anta omtrent sammenlignbar effekt. Sibnaya er en depotformulering, som doseres to ganger daglig, noe som kan forenkle behandlingen for noen pasienter sammenlignet med SoC.

⁵ B22CS1/B22CS2 ble gjennomført i Frankrike (12 senter), Serbia (1 senter) og Slovakia (1 senter)

3 Økonomisk analyse

FrostPharma har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner Sibnaya med SoC hos pasienter med dRTA. I innsendt analyse har FrostPharma lagt til grunn en mereffekt av Sibnaya sammenlignet med SoC basert på data fra B21CS og B22CS. Legemiddelverket har vurdert at det ikke er dokumentert mereffekt av Sibnaya sammenlignet med SoC (se kapittel 2.4). Vi har derfor ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse.

Legemiddelverket presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for Sibnaya og SoC. Kajos mikstur og Natron NAF tabletter er valgt som komparatorer, se kapittel 1.4.4. Øvrige kostnader for behandling og oppfølging er ikke tatt med, men antas å være omtrent like mellom disse legemiddelbehandlingene. Legemiddelpris per pakning og per mEq⁶ er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Legemiddelpris (maks AUP inkl. mva.) per pakning og per mEq for Sibnaya og komparatorer

Legemiddel	Legemiddelform	Styrke	Antall/mengde	NOK/pakning	NOK/mEq
Sibnaya	Depotgranulat	8 mEq	60	1 755,30	3,66
Sibnaya	Depotgranulat	24 mEq	60	5 193,30	3,61
Kajos	mikstur	33 mg K ⁺ /ml 0,28 mEq sitrat/ml	500 ml	164,40	1,17
Natron NAF	tabletter	500 mg 5,95 mEq bikarbonat/tab	100	244,00*	0,41

*Ikke prisregulert. Laveste pris i apotek per april 2023

Den totale daglige dosen alkaliserende legemiddel som er nødvendig for å kontrollere acidosen kan variere betydelig mellom pasienter. Dose tilpasses individuelt, og avhenger blant annet av pasientens alder, vekt og biokjemiske respons. I kostnadssammenligningen har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i gjennomsnittlig dose ved steady state dosering av Sibnaya for totalpopulasjonen i B21CS-studien (105,41 mEq/dag). Denne doseringen er brukt for både Sibnaya og SoC siden Legemiddelverket vurderer at SoC kan ha vært for lavt dosert i B21CS (se kapittel 2.4). Ved lik dosering antas effekten på bikarbonatnivå å være tilsvarende. Legemiddelkostnad per dag og per år for Sibnaya, Kajos mikstur og Natron NAF tabletter ved dosering 105,41 mEq/dag er vist i Tabell 6.

⁶ mEq - enhet for alkalitet, dvs. kapasitet til å nøytralisere syre

Tabell 6 Legemiddelkostnad (maks AUP inkl. mva.) per pasient for Sibnaya og komparatorer

Legemiddel	Legemiddelform	NOK/dag	NOK/år
Sibnaya 8 mEq	depotgranulat	385	140 697
Sibnaya 24 mEq	depotgranulat	380	138 757
Kajos	mikstur	124	45 180
Natron NAF	tabletter	43	15 778

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av Sibnaya til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil komme frem i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

4 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at det totalt er om lag 550 pasienter med dRTA i Norge, 50 pasienter med primær dRTA og 500 pasienter med sekundær dRTA (kapittel 1.2.1). Antallet er svært usikkert.

FrostPharma foreslår at Sibnaya plasseres i andrelinje i behandlingen av dRTA, og har antatt at 25 pasienter er aktuelle for behandling med Sibnaya om fem år. FrostPharma har basert dette anslaget på innspill fra en norsk kliniker.

Legemiddelverket vurderer at antallet pasienter som er aktuelle for behandling med Sibnaya vil være høyere enn dette. Sibnaya har MT til «behandling av dRTA hos voksne, ungdommer og barn fra ett år og eldre». Indikasjonen åpner altså for at Sibnaya kan brukes som førstevalg i behandlingen av dRTA, og både ved primær og sekundær dRTA.

Den medisinske fageksperten, som har gitt innspill til Legemiddelverket, sier det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter med dRTA som vil være aktuelle for behandling med Sibnaya. Fageksperten forventer at Sibnaya vil være foretrukket foran dagens standardbehandling hos de fleste pasienter med primær dRTA, det vil si om lag 50 pasienter. Videre forventer fageksperten at pasienter med primær dRTA som starter opp med Sibnaya vil ha behov for dette resten av livet. Hvor mange av pasientene med sekundær dRTA som vil få behandling med Sibnaya er ifølge fageksperten mye vanskeligere å anslå, blant annet fordi tilstanden kan ha varierende alvorlighetsgrad og fordi mange av disse pasientene antas å være adekvat behandlet med Kajos mikstur og Natron NAF tabletter i dag. Den medisinske fageksperten tror at færre enn halvparten av pasientene med sekundær dRTA vil bytte behandling til Sibnaya, kanskje betydelig færre enn det også.

Legemiddelverket antar at færre enn 300 pasienter vil være aktuelle for behandling med Sibnaya hvert år i Norge.

I dag er Kajos mikstur det viktigste legemidlet i behandlingen av dRTA i Norge ifølge den medisinske fageksperten. I tillegg er Natron NAF tabletter også sentrale i behandlingen. Hvis flertallet av pasientene i dag bruker Kajos mikstur (ca. 80 %), og resten bruker Natron NAF tabletter, er årlig legemiddelkostnad for SoC om lag 40 000 NOK per pasient (Tabell 6). Det betyr at årlig merkostnad for Sibnaya sammenlignet med SoC er om lag 100 000 NOK per pasient (Tabell 6).

Hvis 300 pasienter bytter fra SoC til Sibnaya, tilsvarer dette en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på om lag 30 millioner NOK (maks. AUP inkl. mva.). Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

Statens legemiddelverk, 18-09-2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Kirsti Hjelme
saksutreder

Referanser

1. Sibnaya: EPAR - Public assessment report [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sibnaya>].
2. EU/3/17/1888: Orphan designation for the treatment of distal renal tubular acidosis [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171888>].
3. Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, Boyer O, Emma F, Camilla R, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(9):1585-96.
4. Silva C, Law L, Li-McLeod J, Greenbaum L. PUK20 estimate of prevalence of primary distal renal tubular acidosis among the us population with employer-sponsored health insurance. *Value in health*. 2019;22:S384.
5. Bryant G, Law L, Li-McLeod J, editors. Estimate of Prevalence of Secondary Distal Renal Tubular Acidosis Among Patients with Sjogren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus in a US Population with Employer-Sponsored Health Insurance. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2019: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
6. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(6):981-91.
7. Preparatortale Sibnaya [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sibnaya-epar-product-information_no.pdf].
8. Generell veileder i pediatri - Tubulopati, 01-01-2017.
9. UpToDate: Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. Mar 30, 2022 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis>].
10. Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, Herrero M, Gondra L, García-Pérez N, et al. Molecular aspects and long-term outcome of patients with primary distal renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology*. 2021;36:3133-42.
11. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, Castang A, Baudouin V, Cailliez M, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2021;36(1):83-91.
12. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, Joukoff S, Navas-Serrano V, Baudouin V, et al. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2021;36(7):1765-74.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Basert på et identifisert behov for en bedre behandling av dRTA pasienter ble Sibnaya utviklet, spesielt for barn. Ekspertene er helt enige i at dersom eksisterende alkalisk behandling blir tatt med korrekt dose og med korrekt intervall, er dette en behandling som virker.

Problemet er at de må tas hyppig, for barn også om natten. Man vet at pasienter har dårlig compliance med eksisterende behandling på grunn av bivirkninger, dårlig smak, store tabletter og hyppig administrering. Det eksisterer i dag ikke behandling som har godkjent indikasjon dRTA. Derfor bør Sibnaya innføres som behandling for de pasienter som ikke når det terapeutiske målet med eksisterende behandling.

De kliniske studiene med Sibnaya ble utviklet i samarbeid med EMA, og siden dRTA er en sjelden sykdom, var det akseptert at antall pasienter i studiet var begrenset. EMA godkjente designet av studien før oppstart av kliniske undersøkelser (B21CS).

Pasient populasjon:

I rapporten fra Statens legemiddelverk er det estimert at 50 pasienter har primær dRTA, og at det er potensielt 10 ganger flere pasienter med sekundær dRTA, totalt 550 pasienter i Norge.

En studie⁷ utført i UK i 2017; «Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data» fant følgende prevalensdata:

*The resulting 2017 period prevalence of patients with dRTA in the CPRD database was estimated between **0.46 (diagnosed) and 1.60 (diagnosed and suspected)** per 10,000 people. Among the prevalent cases of dRTA in 2017, the proportion of cases with presumed primary etiology was 22.1% (25 over 113) while a large majority was with presumed acquired dRTA (88 over 113) (Table 3).*

Table 3. Number of diagnosed and suspected cases of dRTA, inherited or acquired identified in the CPRD GOLD database

	Cases of dRTA throughout 1987-2017, n			Prevalent cases of dRTA in 2017		
	all	before 20 years	after 20 years	all	before 20 years	after 20 years
Patients identified based on a coded diagnosis of dRTA/RTA in CPRD GOLD	216	38	178	113	25	88
Suspected cases of dRTA in CPRD GOLD	447	8	439	280	5	275
Among them						
(A) With autoimmune diseases + alkali agents ¹	375	0	375	240	0	240
(B) With nephrocalcinosis + alkali agents	55	8	47	34	5	29
(C) With obstructive uropathy + alkali agents	17	0	17	6	0	6
Diagnosed cases and suspected cases	663	47	616	393	30	363

Dersom man bruker 0,46/10 000 som prevalens for dRTA, ser man at dette korresponderer med den norske ekspertens uttalelse om ca. 50 pasienter med primær dRTA i Norge. Det vil da bety at det er ca. 194 pasienter med sekundær dRTA i Norge, total 248 pasienter med dRTA i begge former.

Population 5 400 000	total dRTA pts.	primary dRTA (22%)	Acquired dRTA (78%)
Prevalence 0,46/10 000	248	55	194
Prevalence 1,03/10 000	556	122	434
Prevalence 1,6/10 000	864	190	674

⁷ Bianci F, Guelfucci F, Robin L, Martre C, Game D, Bockenhauer D. Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. Nephron. 2021;145(5):486-95.

Eksperten mener at Sibnaya kan bli førstevalg for alle pasienter med primær dRTA (50-55 pasienter). Behandlingen for pasienter med sekundær dRTA er svært usikker.

I en studie⁸ av 37 forskjellige case reports av pasienter med sekundær dRTA; «Distal Renal Tubular Acidosis in Patients with Autoimmune Diseases—An Update on Pathogenesis, Clinical Presentation and Therapeutic Strategies», fant man at noen pasienter ikke lenger trengte alkalisk behandling da immunterapi behandlingen gjorde at dRTA ikke lenger var tilstede.

«For most of the patients, acidosis and hypokalemia improved after potassium and bicarbonate supplementation and immunosuppressive drug administration, but for some of the patients, it is mentioned that they remained dependent on oral potassium and bicarbonate supplement.»

«However, there are also some examples in which immunosuppressive therapy seems to improve distal tubular function because, after a period of treatment, oral supplementation for potassium and alkali was no longer needed [11,28,32]. »

Man kan derfor ikke konkludere at alle pasienter med sekundær dRTA behøver kronisk alkalisk behandling.

Hvis man estimerer at 20-80% av pasientene trenger behandling, finner man at antall pasienter med sekundær dRTA varierer fra 39 til 155 pasienter i Norge. Legger man så til de 55 pasientene med primær dRTA, blir dette totalt en budsjettkonsekvens som blir vesentlig lavere enn det Statens Legemiddelverk har beregnet..

Sannsynligheten for at 80% av sekundære dRTA pasienter blir behandlet med Sibnaya er veldig liten. I Frankrike med en populasjon 68 millioner hvor Sibnaya har blitt brukt siden 2018, er det nå ca. 150 pasienter som behandles med Sibnaya.

Med bakgrunn i disse tallene er det mest trolige at ekstrakostnaden vil bli mindre enn 10 millioner.

	Nbr. of patients	Acquired dRTA	total pts. Potential use of Sibnaya	Yearly budget impact
Genetic dRTA	55			NOK
Acquired dRTA	194	80% use Sibnaya	155	21.020.000
		50% use Sibnaya	97	15.200.000
		20% use Sibnaya	39	9.380.000

Angående tabell 4 i kapittel 2.2

Den korte forklaringen til diskrepansen er at det ble byttet statistikkfirma i løpet av utprøvingen og de 2 selskapene vurderte det aktuelle datasettet forskjellig for en pasient (pasientens data ble dermed ekskludert av ett selskap). De korrekte tallene er de fra EPAR.

De kliniske konsekvensene kan være dramatiske hos pasienter som ikke behandles riktig, da dRTA-sykdommen kan forverres alvorlig og har innvirkning på pasientens liv. Disse konsekvensene blir ofte undervurdert.

Derfor bør Sibnaya innføres som behandling for de pasienter som ikke når det terapeutiske målet med eksisterende behandling.

⁸ Ungureanu O, Ismail G. Distal Renal Tubular Acidosis in Patients with Autoimmune Diseases-An Update on Pathogenesis, Clinical Presentation and Therapeutic Strategies. Biomedicine. 2022;10(9).