

Metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_051

Natriumzirkoniumsyklosilikat
(Lokelma) til behandling av
hyperkalemi hos voksne med
hjertesvikt

Vurdering av innsendt dokumentasjon

25-06-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helse direktoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen, og gjør en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. På bakgrunn av nært forestående overføring av finansieringsansvar for Lokelma fra folketrygden og til de regionale helseforetakene har Legemiddelverket utredet saken i samsvar med gjeldende prosedyrer for legemidler for bruk i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lokelma i henhold til indikasjonen som er aktuelt for denne metodevurdering og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Lokelma er et peroralt middel mot hyperkalemi. Legemiddelet virker ved å binde kalium gjennom hele mage-tarmkanalen og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Dette fører til senket serumkaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.

Lokelma har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 15.06.2019, for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt. Den fulle markedsførte indikasjonen for Lokelma er behandling av hyperkalemi hos voksne. AstraZeneca har nå levert en kostnad-nytte-analyse med søknad om utvidet forhåndsgodkjent refusjon for hyperkalemi også ved hjertesvikt.

Den generelle kliniske effekten av Lokelma ved behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling med Lokelma til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hvert år i Norge.

Om sykdom/tilstand

Hyperkalemi er ofte definert som serum-kaliumnivå $>5,0$ mmol/l og er en potensielt livstruende elektrolyttforstyrrelse. Serum-kaliumnivåer mellom 5,1 og 5,9 mmol/l omtales ofte som lett/mild hyperkalemi, 6,0 til 6,9 mmol/l som moderat og $>7,0$ mmol/l som alvorlig hyperkalemi. Kronisk nyresvikt er den vanligste årsaken til hyperkalemi, men tilstanden ses også hos pasienter ved hjertesvikt. Hjertesvikt er endepunktet for mange ulike hjertelaterte sykdommer og er ofte assosiert med komorbiditeter som f.eks. kronisk nyresvikt. Symptomer oppstår når hjertets pumpefunksjon er nedsatt og fører til utilstrekkelig blodforsyning og aktivering av bl.a. renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Dette gir økt belastning på hjertemuskulaturen og forverring av sykdomstilstanden. Moderne hjertesviktbehandling inkluderer diuretika, betablokkere og RAAS-inhibitorer, denne behandlingen kan bidra til utvikling av hyperkalemi. Utvikling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter kan derfor føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen.

Pasientgrunnlag

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til ca. 1-3 %, dvs. 50–150 000 mennesker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at det i all hovedsak vil være pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l som er aktuelle for behandling med Lokelma. Basert på tall fra norsk hjertesviktregister anslår Legemiddelverket at mellom 0,2 og 1,0 % av norske

hjertesviktpasienter, det vil si mellom 100 og 1500 pasienter, har serumkaliumnivå over 6,0 mmol/l og er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt i norsk klinisk praksis

Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter med akutt, alvorlig hyperkalemi vil ofte hospitaliseres og intensivbehandles. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert på å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS-inhiberende legemidler. Det finnes i dag ikke noe fastsatt øvre grense i kaliumnivå for når slik kaliumreduserende behandling igangsettes, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med ansår at det vil være vanlig å initiere tiltak når kaliumnivået stiger mot 6,0 mmol/L, dvs. moderat-alvorlig hyperkalemi.

Alvorlighet og helsetap

Ubehandlet hyperkalemi er en svært alvorlig tilstand forbundet med risiko for morbiditet og mortalitet. Legemiddelverket har ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Effektdokumentasjon

De kliniske studiene undersøkte effekt av Lokelma for korrigerende av hyperkalemi i løpet av en 48-timers periode og vedlikehold av oppnådd normokalemisk effekt i inntil et år i en åpen vedlikeholdsfase. Dokumentasjonen bygger på behandling av over 1700 pasienter, hvorav over 500 ble behandlet i minst 360 dager. I studiene reduserte Lokelma serum-kalium og opprettholdt normale serum-kaliumnivåer uavhengig av underliggende årsak til hyperkalemi, alder, kjønn, rase, komorbiditet eller samtidig bruk av RAAS-hemmere. De kliniske studiene inkluderer relativt få hjertesviktpasienter og har lagt til grunn at alle pasienter med hyperkalemi (>5,0 mmol/l) vil ha behov for medikamentell behandling med Lokelma.

Økonomisk analyse

Det er levert en kostnad-nytte analyse med en pasientsimuleringsmodell (kostnad-per-QALY) som modellerer sammenhengen mellom serum-kaliumnivå og utvalgte helsetilstander, der Lokelma er sammenlignet med standard støttebehandling.

Legemiddelverket mener imidlertid at det er vanskelig å fastslå det relative bidraget fra hyperkalemi til dødelighet, samt at inputverdiene er forbundet med så stor grad av usikkerhet at en modellering av sammenhengen mellom behandling med Lokelma og utfallsmålene i modellverket, ikke kan aksepteres. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har følgelig gjort en forenklet analyse som ikke baserer seg på denne modellen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen ved å ta i bruk Lokelma ved behandling av moderat til alvorlig hyperkalemi (serum-kaliumnivå >6,0 mmol/l) hos hjertesviktpasienter vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den betydelige usikkerheten i innsendt helseøkonomisk modell (modellstruktur og tilhørende inputverdier) ikke gir grunnlag for å beregne en klinisk plausibel IKER. Imidlertid vil alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsevesenet og ha et potensielt dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter som krever RAAS-inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden.

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Gitt den klare nytten og tilsvarende ressursbruken ved behandling med ZS ved serum-kaliumnivå $>6,0$ mmol/l hos hjertesvikt pasienter, mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT	10
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.4 BEHANDLING AV HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT	12
1.4.1 <i>Behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
1.4.3 <i>Plassering av natriumzirkoniumsyklosilikat i behandlingstilbudet</i>	13
1.4.4 <i>Komparator</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR	15
2.3 DOKUMENTASJONSGRUNNLAG	15
2.3.1 <i>Studie 1</i>	16
2.3.2 <i>Studie 2</i>	18
2.3.3 <i>Bivirkninger</i>	19
2.3.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	20
3 ØKONOMISK ANALYSE	22
3.1 INNSENDT HELSEØKONOMISK ANALYSE	22
3.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING	22
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	25
5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	27

REFERANSER.....	29
APPENDIKS 1: BUDSJETTKONSEKVENSER.....	31
<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	31
<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	31
<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	32
5.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	32

LOGG

Bestilling:	ID2020_051 En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres av Statens legemiddelverk for Lokelma (natriumzirkoniumsilikat) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. <i>Finansieringsansvaret for Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat) overføres fra folketrygden til de regionale helseforetakene fra 01.09.2020, jmf. vedtak fra Helsedirektoratet 06.05.2020.</i>
Forslagstiller:	Helsedirektoratet
Legemiddelfirma:	AstraZeneca AS
Preparat:	Lokelma
Virkestoff:	Natriumzirkoniumsyklosilikat
Indikasjon:	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt
ATC-nr:	V03A E10
Prosess	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-11-2019
Klinikere kontaktet for første gang	28-01-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20-12-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	15-04-2020
Rapport ferdigstilt:	25-06-2020
Saksbehandlingstid:	223 dager hvorav 101 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 122 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Gudrun Seeberg Boge
Klinisk ekspert:	Rune Mo, Seksjonsoverlege kardiologi klinikk for hjertemedisin, St. Olavs Hospital
Den kliniske eksperten 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. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ACE	Angiotensinkonverterende enzym
AUP	Apotekenes utsalgspris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
HF	Hjertesvikt (heart failure)
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
NIH	United States National Institutes of Health
NOK	Norske kroner
NYHA	New York Heart Association
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron-systemet
RAASi	RAAS-inhibitor
S-K ⁺	Serum-kaliumnivå
ZS	Natriumzirkoniumsyklosilikat

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Natriumzirkoniumsyklosilikat (forkortet ZS, handelsnavn Lokelma) er et nytt, kaliumbindende legemiddel som fikk MT 22.03.2018. Natriumzirkoniumsyklosilikat fikk forhåndsgodkjent refusjon 15.06.2019 for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt (1), basert på en innsendt kostnad-minimerings analyse mot patiomer (Veltassa), som også binder kalium i mage-tarm kanalen. Patiomer har likelydende markedsført indikasjon som ZS, behandling av hyperkalemi hos voksne (2) og behandlingen er vurdert som kostnadseffektiv for pasienter med nyresvikt (3).

AstraZeneca leverte i utgangspunktet en kostnad-nytte-analyse som søknad om utvidet forhåndsgodkjent refusjon for hyperkalemi ved hjertesvikt. I løpet av saksbehandlingen vurderte Legemiddelverket imidlertid at en forenklet vurdering som ikke baserer seg på en helseøkonomisk modell var mer hensiktsmessig. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressurs bruk og alvorlighet ved bruk av ZS til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt.

Videre skal finansieringsansvaret for både ZS og patiomer (Lokelma og Veltassa) overføres fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten 01.09.2020, og Legemiddelverket har i samråd med de regionale helseforetakene, HELFO og Helsedirektoratet derfor utredet denne saken i samsvar med gjeldende prosedyrer for legemidler for bruk i spesialisthelsetjenesten.

1.2 HYPERKALEMIVED HJERTESVIKT

Kaliumkonsentrasjonen i serum opprettholdes normalt innenfor et smalt serumnivå. Nedsatt utskillelse av kalium over nyrer og andre forstyrrelser i kaliumhomeostasen kan føre til hyperkalemi, som er en potensielt livstruende elektrolyttforstyrrelse (4, 5). Ulike grenseverdier for serum-kaliumnivå er benyttet i litteraturen, men en vanlig brukt definisjon av hyperkalemi er serum-kalium over 5,0 mmol/l (4, 6). Serum-kaliumnivåer mellom 5,1 og 5,9 mmol/l omtales ofte som lett/mild hyperkalemi, 6,0 til 6,9 mmol/l som moderat og >7,0 mmol/l som alvorlig hyperkalemi (6). De mest fremtredende symptomene ved hyperkalemi er muskelsvakhet og paralyse, hjertearytmier kan også oppstå (4). Kronisk nyresvikt er den vanligste årsaken til hyperkalemi, men tilstanden ses også blant annet hos pasienter med hjertesvikt (5). En sammenheng mellom hyperkalemi og dårligere prognose er observert i ulike situasjoner; hos pasienter med hjerte- og nyresykdom og i sammenheng med akutte innleggelser (5). Hyperkalemi er blant annet assosiert med økt mortalitet hos pasienter med hjertesvikt og hjerteinfarkt (7-9).

Hjertesvikt er et symptomatisk endepunkt for mange ulike hjerterelaterte sykdommer, hvorav iskemisk hjertesykdom og hypertensjon er de vanligste (10). Hjertesvikt er ofte assosiert med komorbiditeter som kronisk nyresvikt, diabetes mellitus og anemi. Symptomene oppstår når hjertets pumpefunksjon ikke er tilstrekkelig til å dekke kroppens metabolske behov (10). Dette fører til utilstrekkelig blodforsyning og aktivering av sympatikus- (adrenalin, noradrenalin) og renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Mens disse kompensasjonsmekanismene bidrar til å gjenopprette stabil sirkulasjon hos friske pasienter, vil

de ved hjertesvikt i stedet føre til økt belastning på hjertemuskulaturen og forverring av sykdomstilstanden. Medikamentell behandling ved hjertesvikt er rettet mot kompensasjonsmekanismene og bidrar til å redusere morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen. Moderne hjertesviktbehandling er basert på kombinasjoner av diuretika, betablokkere og RAAS-inhibitorer (RAASi) som angiotensinkonverterende enzym (ACE)–hemmere og angiotensin II-reseptor-blokkere. Mange av disse legemidlene brukes også i behandlingen av nyresvikt. Felles for mange av disse medikamentene er at de kan bidra til utvikling av hyperkalemi (11). Utvikling av hyperkalemi hos hjertesviktpasienter (i likhet med nyresviktpasienter) kan derfor føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen. På bakgrunn av dette monitoreres kaliumnivå i serum rutinemessig hos pasienter som behandles med RAAS-inhibitorer (11).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til ca. 1-3 %, dvs. 50–150 000 mennesker (10, 12). Prevalensen av sykdommen øker med alderen og ca. 75 % av hjertesviktpasientene er over 75 år (10). Behandling og forebygging av sykdommer som disponerer for hjertesvikt, som hypertensjon og akutt hjerteinfarkt, har bidratt til å bedre leveutsiktene vesentlig de senere år ene (13). Samtidig er antallet eldre i befolkningen økende (14), og andelen pasienter med hjertesvikt kan ventes å ha en korresponderende stigning.

Hyperkalemi hos hjertesviktpasienter forekommer i hovedsak sekundært til RAASi-behandling, og 95 % av hjertesviktpasienter som behandles ved norske hjertesviktpoliklinikker står på behandling med RAAS-inhibitorer (15). Rapportert forekomst av hyperkalemi ved hjertesvikt varierer mye i litteraturen. Forekomsten avhenger blant annet av hvilken populasjon som er undersøkt og hvilke definisjoner som er lagt til grunn. Antallet norske hjertesviktpasienter med hyperkalemi er ukjent, men tall fra norsk hjertesvikregister tilsier at 1,5 % av pasienter som behandles ved norske hjertesviktpoliklinikker har kaliumnivå over 5,5 mmol/l og 0,2 % over 6,0 mmol/l (12). Siden pasientene ved norske hjertesviktpoliklinikker kun utgjør en liten andel (ca. 11 000 pasienter) av den totale hjertesviktpopulasjonen i Norge, er det knyttet stor usikkerhet til disse tallene. Epidemiologiske studiedata fra Sverige, Danmark og Storbritannia publisert de senere årene ligger vesentlig høyere (16-18). Disse studiene indikerer at omtrent 10 % av pasienter med hjertesvikt utvikler hyperkalemi (> 5,5 mmol/l) i løpet av det første året etter behandlingsstart. Andelen pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l er lavere, og kliniske studier indikerer et anslag mellom 1,0 og 5,5% (12). Risikoen for hyperkalemi er korrelert med økende grad av komorbiditet, spesielt med tiltagende alder og ved redusert nyrefunksjon (15, 19).

Basert på antagelsene over anslår Legemiddelverket at 1,5-10 % av norske hjertesviktpasienter har serumkaliumnivå over 5,5 mmol/l, noe som tilsier mellom 750 og 15 000 pasienter. Det kliniske miljøet Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at det i all hovedsak vil være pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l (moderat til alvorlig hyperkalemi) som er aktuelle for behandling med ZS. Siden majoriteten av pasienter med alvorlig hyperkalemi vil være i kontakt med spesialisthelsetjenesten, vurderer Legemiddelverket tallene fra norsk hjertesvikregister som et sannsynlig anslag. Vi anslår derfor at mellom 0,2 og 1,0 %, det vil si mellom 100 og 1 500 pasienter årlig, har serumkaliumnivå over 6,0 mmol/l og er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis. Noen av disse pasientene vil trolig være

overlappende med pasienter som behandles for hyperkalemi ved nyresvikt, slik at det ikke nødvendigvis er snakk om at like mange nye pasienter per år.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandlet hyperkalemi er en svært alvorlig sykdom forbundet med risiko for morbiditet og mortalitet. Legemiddelverket har ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT

1.4.1 Behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat

- Indikasjon
Behandling av hyperkalemi hos voksne.
- Virkningsmekanisme
Binder kalium gjennom hele mage-tarmkanalen og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Dette fører til senket serumkaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.
- Dosering
Legemiddelet inntas peroralt i form av pulver blandet i vann. Doseposer á 5 og 10 mg er tilgjengelig. Doseringen er individuell og tilpasses den enkelte pasient med mål om å oppnå normokalemi.
Korrigeringsfase: Anbefalt startdose er 10 g 3 ganger daglig. Ved oppnådd normokalemi (typisk innen 24-48 timer) bør vedlikeholdsdosering følges. Ved fortsatt hyperkalemi etter 48 timer med behandling, fortsettes samme dosering i ytterligere 1 døgn.
Vedlikeholdsfase: Laveste effektive dose fastsettes for å forhindre tilbakevendende hyperkalemi. Startdose 5 g 1 gang daglig anbefales. Hvis nødvendig kan dosen titreres opp til 10 g 1 gang daglig, eller ned til 5 g hver 2. dag, avhengig av hva som kreves for å vedlikeholde et normalt kaliumnivå. Vedlikeholdsdosen bør ikke overskride 10 g 1 gang daglig. Serumkaliumnivå bør sjekkes regelmessig under behandlingen. Monitoreringshyppighet vil avhenge av flere faktorer bl.a. andre legemidler, progresjon av kronisk nyresykdom og inntak av kalium i kosten.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er hypokalemi og ødemrelaterte hendelser. Dersom alvorlig hypokalemi oppstår skal preparatet seponeres, og pasienten revurderes.

Se fullstendig preparatomtale for Lokelma for utfyllende detaljer (20).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandlingsmålet ved hyperkalemi vil være å oppnå normokalemi (kaliumnivå mellom 3,5 og 5,0 mmol/l). Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Behandling av hyperkalemi retter seg ofte mot å korrigere den underliggende årsaken (f.eks. seponere medikamenter som bidrar til hyperkalemi), men ved akutt

hyperkalemi kan intensivbehandling være nødvendig. Intensivbehandling inkluderer kalsium for å stabilisere hjertefunksjonen, og insulin og glukose for å flytte kalium intracellulært, samt polystyrenulfonat og diuretika for å øke utskillelsen av kalium (4). I enkelte tilfeller (f.eks. ved alvorlig nyresvikt) kan dialyse være nødvendig for å senke totalkalium. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert på å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS-inhiberende legemidler. Det finnes i dag ikke noe fastsatt øvre grense i kaliumnivå for når slik behandling igangsettes, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at det vil være vanlig å initiere tiltak når kaliumnivået stiger mot 6,0 mmol/L. Kronisk hyperkalemi i pasientgruppen blir ofte behandlet i primærhelsetjenesten i samarbeid med hjertemedisinske poliklinikker.

1.4.3 Plassering av natriumzirkoniumsyklosilikat i behandlingstilbudet

Natriumzirkoniumsyklosilikat gir mulighet for hurtig normalisering av serum-kaliumnivå hos pasienter med hyperkalemi. Andre aktuelle medikamentelle behandlinger er patiomer og polystyrenulfonat (Resonium-Calsium). Polystyrenulfonat er ikke anbefalt som vedlikeholdsbehandling (bl.a. pga. dårlig toleranse/bivirkninger og usikker effekt (21)) og har en markedsført indikasjon begrenset til hyperkalemi ved akutt og kronisk nyreinsuffisiens. Polystyrenulfonat har dermed heller ikke indikasjon for behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt (22), men har likevel blitt brukt som kortvarig behandling ved akutt hyperkalemi (4). Legemiddelverket vurderer derfor at det er sannsynlig at ZS vil kunne erstatte polystyrenulfonat som akuttbehandling ved alvorlig hyperkalemi. Selv om Veltassa har indikasjon for behandling av hyperkalemi (2), er legemiddelet ikke metodevurdert for pasienter med hyperkalemi som følge av hjertesvikt. Legemiddelverket mener at det per i dag ikke er aktuelle medikamentelle alternativer med forhåndsgodkjent refusjon for vedlikeholdsbehandling av hyperkalemi ved hjertesvikt i norsk klinisk praksis. Introduksjon av ZS vil derfor i all hovedsak komme som et ekstra behandlingsalternativ for den aktuelle pasientpopulasjonen og trolig i liten grad fortrenge andre behandlingsalternativer.

1.4.4 Komparator

Firmaet har presentert standard støttebehandling som komparator. Legemiddelverket støtter i utgangspunktet firmaets vurdering av komparator for hjertesviktpasienter som behandles poliklinisk, men har ikke gjort utfyllende valideringer av komparator.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Natriumzirkoniumsyklosilikat har blitt evaluert i tre randomiserte, doserangerende studier (ZS-002, ZS-003 og ZS-004), hvorav ZS-004 inkluderte en åpen forlengelsesarm (ZS-004E), samt en åpen vedlikeholdsstudie (ZS-005). Disse studiene inngår i grunnlaget for utsendelse av markedsføringstillatelse (MT).

Tabell 1: Oppsummering av pivotale innsendte studier

Studie	Studie 1 ^(23, 24) (ZS-004/ZS-004E NCT02088073 , NCT02107092)	Studie 2 ⁽²⁵⁾ (ZS-005, NCT02163499)
Design	Flerfaset, flerdose fase III-studie (korrigering, vedlikehold, oppfølging), randomisert og placebokontrollert i vedlikeholdsfasen, øvrig åpen, enarmet	Tofase (korrigering, vedlikehold), flerdose, åpen fase-III studie
Populasjon	Voksne ≥18 år med S-K ⁺ ≥5,1 mmol/L (n=258/237/123 i korrigerings/vedlikeholds/oppfølgingsfasene)	Voksne pasienter ≥18 år med serum-kalium ≥5.1 mmol/L på iStat, negativ graviditetstest
Intervensjon	Korrigeringsfase (48 t): ZS 10 g TID til alle pasienter Vedlikeholdsfasen (3-28 d, pasienter med S-K ⁺ 3.5–5.0 etter korrigering): ZS 5 g, 10 g eller 15 g SID Oppfølging (11 mnd): ZS 10 g SID startdose, deretter 5 g EOD til 15 g SID basert på S-K ⁺ -nivå.	Korrigeringsfase (24-72 t, avhengig av S-K ⁺ -nivå): ZS 10 g TID Vedlikeholdsfasen (12 mnd): ZS 5 g EOD til 15 g SID basert på S-K ⁺ -nivå.
Komparator	Placebo i vedlikeholdsfasen	Ingen
Primære utfallsmål	Vedlikeholdsfasen: Gjennomsnittlig S-K ⁺ -nivå (dag 8-29) Oppfølgingsfasen: Gjennomsnittlig S-K ⁺ -nivå ≤ 5.1 mmol/L (dag 8 til 337)	Korrigeringsfasen: Andel pasienter med S-K ⁺ 3,5-5.0 mmol/L. Vedlikeholdsfasen: Andel pasienter som holder S-K ⁺ ≤5.1 mmol/L mellom månedene 3-12.
Sekundære utfallsmål	Ulike mål for endringer i S-K ⁺ -nivå (antall dager med normokalemi, prosentvise endringer i S-K ⁺ -nivå m.m.)	Andel pasienter med S-K ⁺ 3,5-5,5 mmol/L Gjennomsnittlig S-K ⁺ i månedene 3-12, 6-9, 9-12 Eksplorativt utfallsmål: endringer i RAASi-dose

EOD – annenhver dag, RAASi – renin-angiotensin-aldosteron-system-inhibitor, SID – en gang daglig, S-K⁺ - serum-kalium, TID – tre ganger daglig, ZS – natriumzirkoniumsyklosilikat

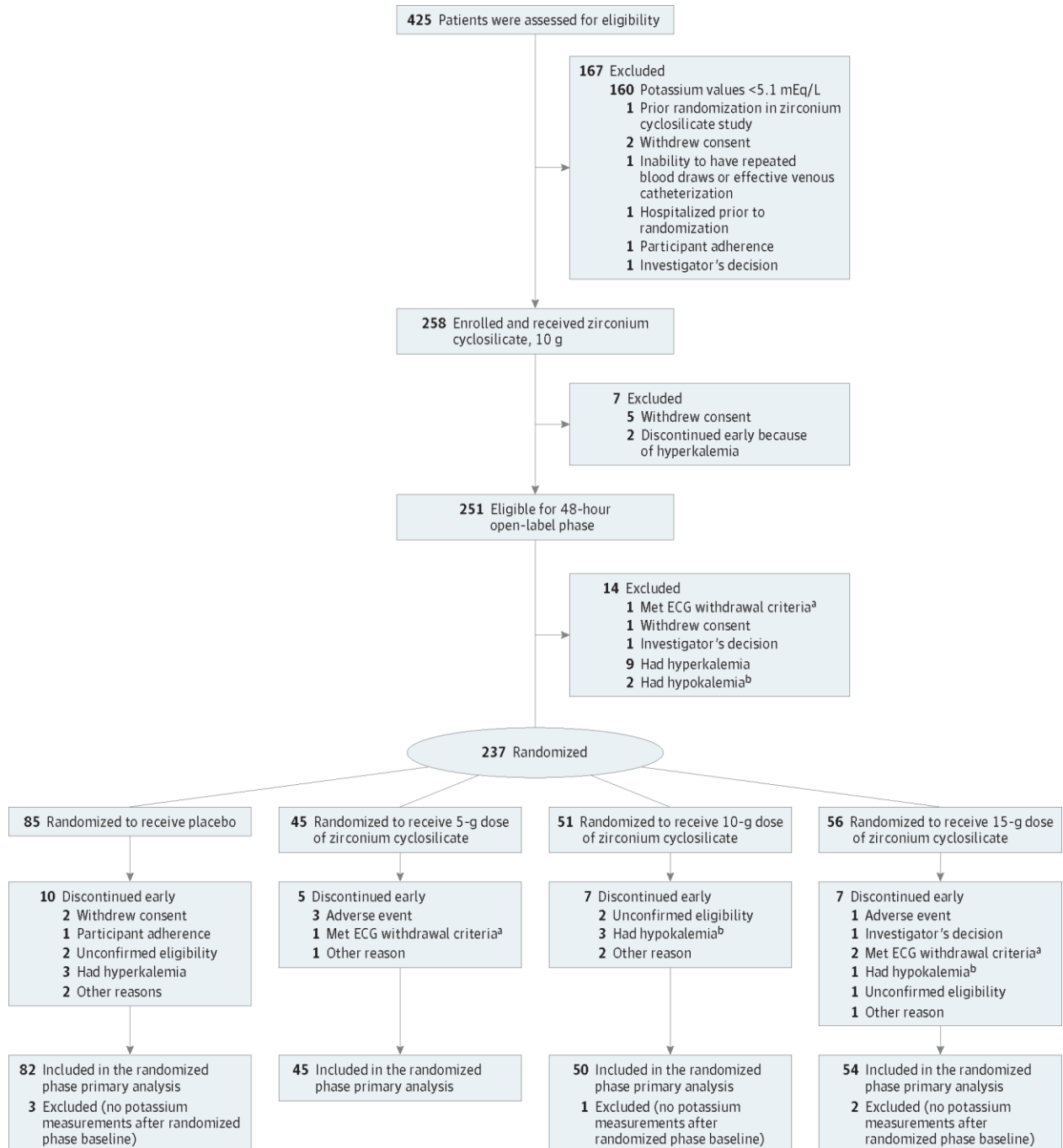
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR

I U.S. National Institutes of Health (NIH) sin database er det til sammen fem planlagte og aktive studier med natriumzirkoniumsyklosilikat (ZS), en av disse på hjertesviktpasienter. "Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure"-studien (PRIORITIZE-HF: [NCT03532009](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03532009)) er en multisenter, randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase 2-studie som inkluderer voksne pasienter med hyperkalemi og kronisk hjertesvikt (estimert n=280). Målet for studien er undersøke nytte og risiko ved å bruke ZS til å initiere og opptitrere RAAS-inhibitorer. Studien er oppgitt ferdigstilt i oktober 2020.

2.3 DOKUMENTASJONSGRUNNLAG

De kliniske studiene har undersøkt initial effekt av ZS for korrigerende av hyperkalemi i løpet av en 24-72 timers periode og vedlikehold av oppnådd normokalemisk effekt. De fire studiene som inngår i MT-grunnlaget inkluderer totalt over 1 700 pasienter behandlet med ZS hvorav over 500 ble behandlet i minst 360 dager. I studiene reduserte ZS serum-kalium og opprettholdt normale serum-kaliumnivåer uavhengig av den underliggende årsaken til hyperkalemi, alder, kjønn, rase, komorbiditet eller samtidig bruk av RAAS-hemmere. Pasientene ble bedt om å fortsette sitt normale kosthold under studiene. AstraZeneca bruker studiedata fra ZS-004 og ZS-005 som grunnlag for å beregne relativ effekt og input-data i innsendt helseøkonomisk modell. Siden disse studiene inneholder data for ZS-behandling i opptil et år, mens øvrige studier er av kortere varighet, er ZS-004 (studie 1) og ZS-005 (studie 2) vurdert som pivotale i denne metodevurderingen (Tabell 1).

2.3.1 Studie 1



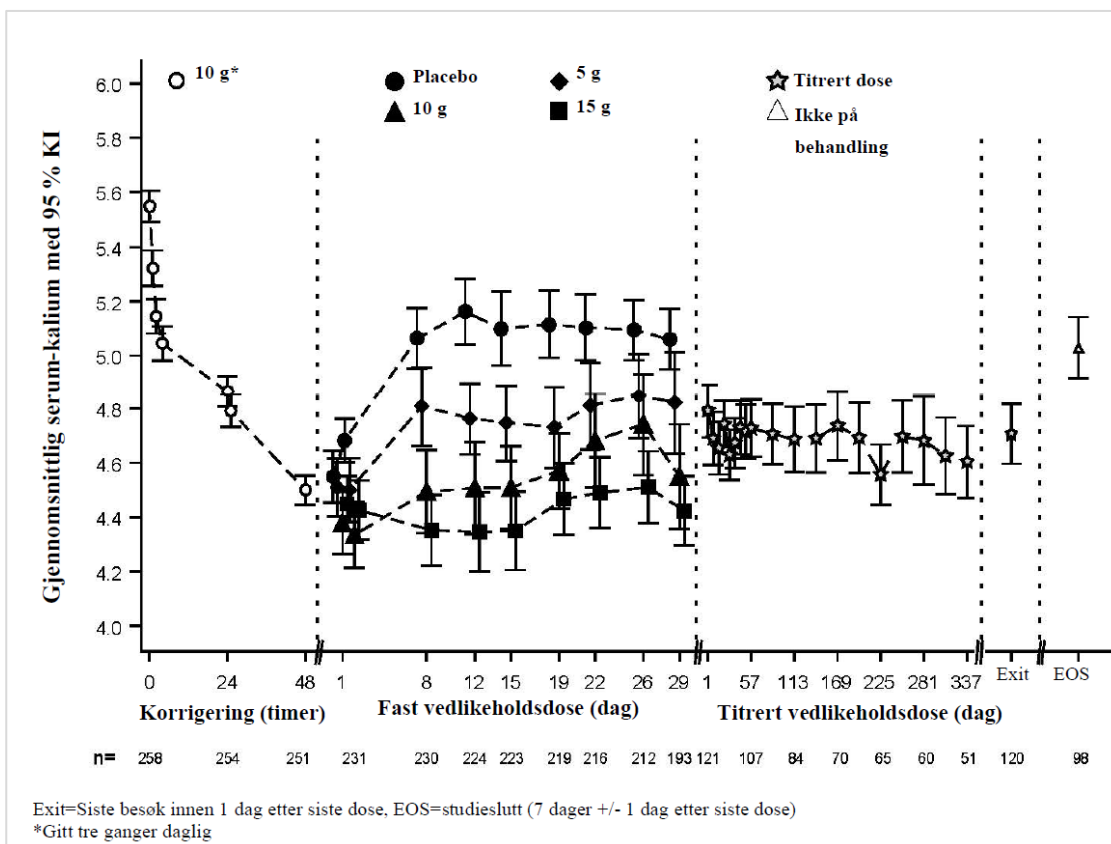
Figur 1. Studiedesign i korrigerings- og vedlikeholdsfase av studie 1 (ZS-004) (23).

Pasienter som avsluttet studien, men hadde minst 1 oppfølgingsmåling av S-K⁺ ble inkludert i den randomiserte intent-to-treat-populasjonen.

Studie 1 er en flerfase, placebokontrollert vedlikeholdsstudie med en ytterligere åpen fase. I korrigeringsfasen av studien fikk 258 pasienter med hyperkalemi (gjennomsnittlig baseline 5,6 mmol/l) 10

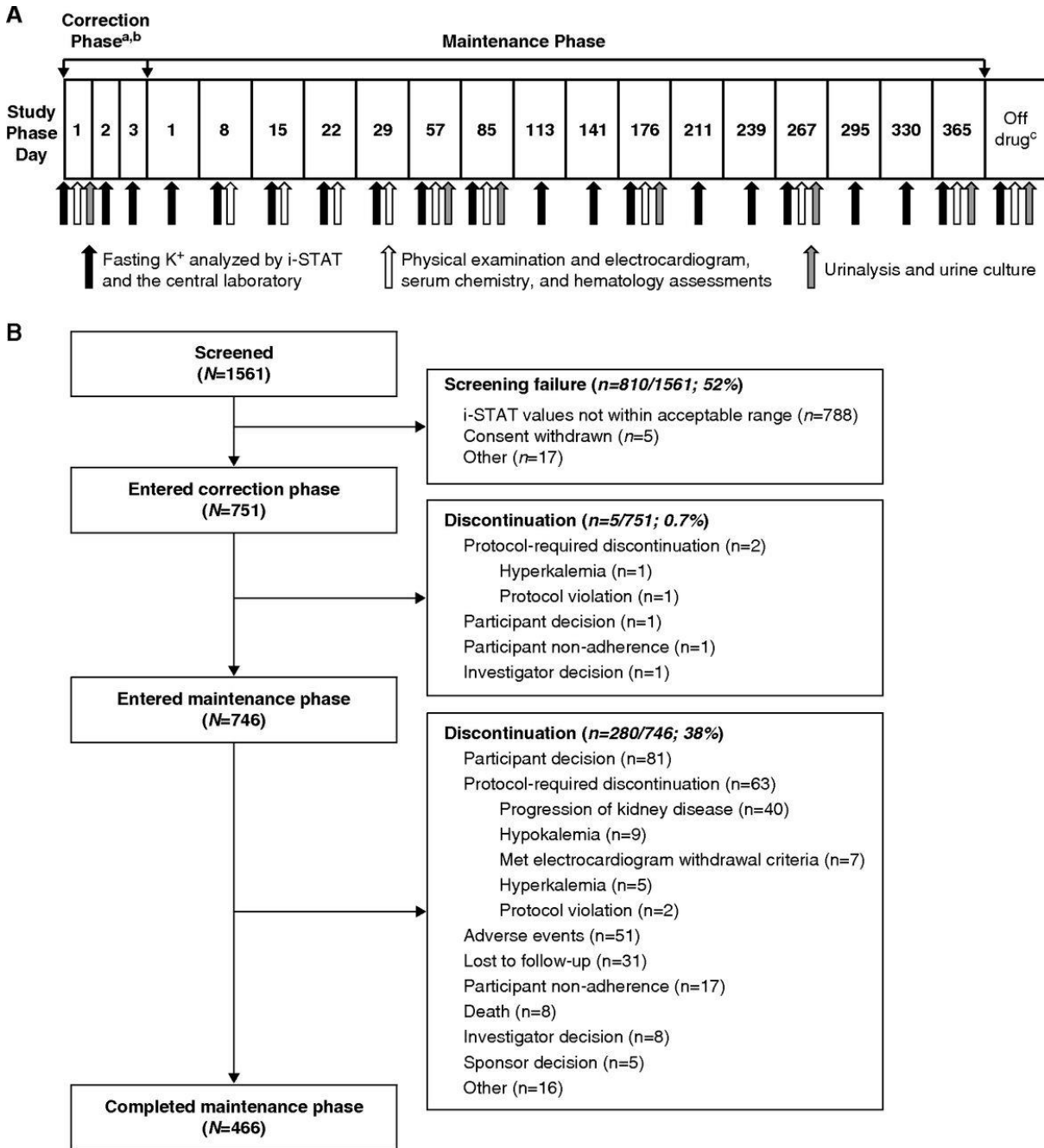
g ZS tre ganger daglig i 48 timer. Median tid til normokalemi var 2,2 timer. Responsen var større hos pasienter med mer alvorlig hyperkalemi. For pasienter med baseline-nivå av serum-kalium på < 5,5, 5,5 - 5,9 og $\geq 6,0$ mmol/l falt serum-kalium med henholdsvis 0,8, 1,2 og 1,5 mmol/l. Pasientene som oppnådde normokalemi (kaliumnivå mellom 3,5 og 5,0 mmol/l) ble randomisert dobbeltblindet til én av tre doser med ZS (5 g, 10 g eller 15 g) eller placebo gitt én gang daglig i 28 dager. Se Figur 2 for gjennomsnittlig serum-kaliumnivå i korrigerings-, vedlikeholds- og oppfølgingsfasen. Andel pasienter med gjennomsnittlig serum-kalium < 5,1 mmol/l fra dag 8 til 29 i studien var større for gruppene som fikk ZS i doser på 5 g, 10 g eller 15 g (henholdsvis 80 %, 90 % og 94 %) enn placebo-gruppen (46 %). Det var en gjennomsnittlig reduksjon i serum-kalium på henholdsvis 0,8 mmol/l, 1,1 mmol/l, 1,2 mmol/l og 0,4 mmol/l, og andelen som forble normokalemiske var henholdsvis 71 %, 76 % 85 % og 48 % av personene som fikk ZS 5 g, 10 g og 15 g og i placebogruppene.

Det ble gjennomført en åpen vedlikeholdsstudie med ZS-titrering som varte i 11 måneder. 123 pasienter deltok i denne fasen (se Figur 2). Andelen personer med gjennomsnittlig serum-kaliumnivå < 5,1 mmol/l var 88 % og gjennomsnittlig serum-kaliumnivå var 4,7 mmol/l. Andelen med serumkalium-målinger under 3,5 mmol/l var mindre enn 1 %, andelen med målinger mellom 3,5 og 5,1 mmol/l var 77 %, og andelen med målinger mellom 3,5 og 5,5 mmol/l var 93 %, uavhengig av andre faktorer som kan påvirke serum-kalium.



Figur 2. Gjennomsnittlig serum-kaliumnivå over tid i studie 1(20)

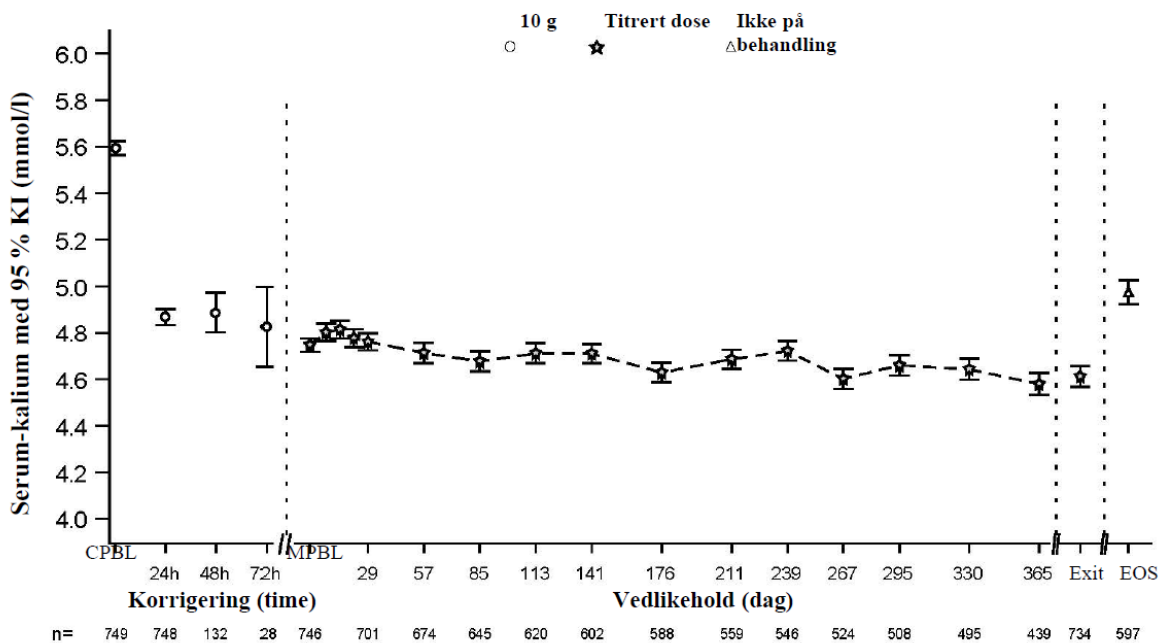
2.3.2 Studie 2



Figur 3. Studiedesign i studie 2 (ZS-005) (25).

Langtidseffekt og sikkerhet (opptil 12 måneder) av ZS ble undersøkt i denne enarmede tofase, flerdose, åpne multisenterstudien med 751 pasienter med hyperkalemi (Figur 3). Komorbiditeter inkluderte kronisk nyresykdom (65%), diabetes mellitus (64%), hjertesvikt (15%) og hypertensjon (83%). Bruk av RAAS-hemmere ble rapportert hos 70%. Gjennomsnittlig serum-kalium ved baseline var 5,6 mmol/l, se Figur 4 for pasientantall og gjennomsnittlige serum-kaliumnivåer gjennom studien. I korregeringsfasen ble 10 g ZS

administrert tre ganger daglig i 24 til 72 timer. Pasienter som oppnådde normokalemi (3,5-5,0 mmol/l) gikk videre til studiens vedlikeholdsfase. Alle pasientene i vedlikeholdsfasen fikk en startdose på 5 g én gang daglig som kunne økes i trinn på 5 g én gang daglig (til maksimalt 15 g én gang daglig) eller reduseres (til minimum 5 g én gang annenhver dag) ut fra titreringsregimet. Normokalemi ble oppnådd hos 583/748 (78 %) av pasientene 72 timer etter dosering i korrigeringsfasen. Pasienter med de høyeste serum-kaliumkonsentrasjonene ved baseline fikk mest fremtredende reduksjon etter oppstart med ZS, men hadde den laveste andelen pasienter som oppnådde normokalemi. 126 pasienter hadde serum-kalium ved baseline $\geq 6,0$ mmol/l (gjennomsnittlig kalium ved baseline på 6,3 mmol/l). Disse pasientene hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 1,4 mmol/l på slutten av korrigeringsfasen. Normokalemi ble opprettholdt gjennom vedlikeholdsfasen (gjennomsnittlig serum-kaliumnivå under 5,1 mmol/l hos 88%), og serum-kalium økte etter seponering av ZS (Figur 4).



Figur 4: Gjennomsnittlig serum-kaliumnivå i løpet av korrigerings- og vedlikeholdsfasen av studie 2 (20).

2.3.3 Bivirkninger

Totalt utviklet 4,1 % av pasientene som fikk ZS hypokalemi (definert som serum-kaliumverdier under 3,5 mmol/l). Den vanligste bivirkningen var ødemrelaterte hendelser som ble rapportert hos 5,7 %. Disse hendelsene ble kun observert i vedlikeholdsfasen og ble sett hyppigere hos pasienter som ble behandlet med 15 g. Inntil 53 % ble behandlet ved å starte med diuretika eller ved å justere diuretikadosen. De øvrige trengte ikke behandling. Bivirkninger fra studie 2 er angitt i Tabell 2 (25).

2.3.4 Legemiddelverkets vurdering

I innsendt dokumentasjon er det lagt til grunn at alle pasienter med hyperkalemi (>5,0 mmol/l) vil ha behov for medikamentell behandling med ZS. Legemiddelverket mener denne forutsetningen ikke er i tråd med norsk klinisk praksis. Pasienter med serum-kalium over normalområdet har ikke alltid behov for denne typen medikamentell behandling, og avgjørelsen om å initiere en behandling som aktivt senker kaliumnivået vil blant annet avhenge av alvorlighetsgraden av hyperkalemi og komorbiditeter hos pasienten. Kronisk hyperkalemi i pasientgruppen blir ofte behandlet i primærhelsetjenesten i samarbeid med hjertemedisinske poliklinikker. Klinikerne i Legemiddelverket har konferert og mener det ofte først vil være aktuelt å initiere behandling ved serumkaliumnivå opp mot 6,0 mmol/l, mens det i de pivotale kliniske studiene ble initiert behandling fra 5,0 mmol/l. På disse punktene skiller pasientgruppen i de kliniske studiene seg fra populasjonen av norske hjertesviktpasienter som kan ventes å være aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis. De kliniske studiene omhandler pasienter med hyperkalemi uavhengig av årsak og inkluderer relativt få hjertesviktpasienter. Majoriteten av pasienter hadde hyperkalemi sekundært til nyresvikt; pasienter med hjertesvikt utgjorde kun omtrent 10 % av den totale studiepopulasjonen. En publisert subgruppeanalyse av studie 1 har vist at ZS har tilsvarende kaliumsenkende effekt hos pasienter med hjertesvikt som hos den øvrige studiepopulasjonen (27).

Ved livstruende hyperkalemi er det behov for akuttbehandling og sykehusinnleggelse. Studiene inneholder kun en kortere, randomisert, placebokontrollert fase hvor alle pasientene fikk poliklinisk behandling. Pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l er i mindretall i de pivotale studiene. Selv om AstraZeneca ikke har presentert resultater for intensivbehandling ved alvorlig hyperkalemi, mener Legemiddelverket at de kliniske studiene er tilstrekkelige for å vise at ZS også kan være nyttig som behandling av alvorlig hyperkalemi i en akuttsituasjon.

I innsendt dokumentasjon har AstraZeneca argumentert for at pasienter med kronisk hyperkalemi som blir behandlet med ZS vil ha en lavere sannsynlighet for å seponere og nedtitrere behandling med RAAS-inhibitorer. Som en konsekvens av en påfølgende lavere risiko for progresjon av underliggende nyre- og/eller hjertesykdom vil dette kunne gi en gevinst i form av forlenget levetid. Selv om argumentasjonen er plausibel i et klinisk perspektiv og støttes av klinikers vurdering, er ikke dosering av RAAS-inhibitorer inkludert i de kliniske studiene. AstraZeneca oppgir imidlertid at doseringen som regel ble holdt konstant i studiene og i den enarmede vedlikeholdsfasen av studie 2 ble endringer i bruk av RAAS-inhibitorer

Tabell 2. Bivirkninger og dødsårsaker i vedlikeholdsfasen av studie 2.

MedDRA Preferred Term, n (%) ^a	Maintenance Phase, n=746
Adverse events (≥5% of participants)	489 (66)
Anemia	44 (6)
Constipation	48 (6)
Hypertension ^b	82 (11)
Nausea	56 (8)
Peripheral edema	72 (10)
SMQ edema ^c	113 (15)
Upper respiratory tract infection	37 (5)
Urinary tract infection ^d	59 (8)
Serious adverse events (≥0.5% of participants)	161 (22)
Acute myocardial infarction	6 (0.8)
Acute respiratory failure	5 (0.7)
Cardiac failure	4 (0.5)
Cardiac failure congestive	11 (2)
Cellulitis	7 (0.9)
Chest pain	11 (2)
Dyspnea	5 (0.7)
Hyperkalemia	4 (0.5)
Hypertension	4 (0.5)
Hypoglycemia	4 (0.5)
Osteomyelitis	8 (1)
Pneumonia	14 (2)
Renal failure acute	8 (1)
Renal failure chronic	4 (0.5)
Skin ulcer	4 (0.5)
Urinary tract infection ^d	4 (0.5)
Adverse events leading to treatment discontinuation (≥0.5% of participants)	102 (14)
Atrial fibrillation	4 (0.5)
Cardiac failure	4 (0.5)
Cardiac failure congestive	11 (2)
Dyspnea	5 (0.7)
Osteomyelitis	4 (0.5)
Renal failure acute	9 (1)
Renal failure chronic	6 (0.8)
Reasons for death	8 (1)
Cardiac arrest/methamphetamine intoxication	1 (0.1)
Cystitis hemorrhagic	1 (0.1)
Dyspnea/electrocardiogram abnormal	1 (0.1)
Heart injury	1 (0.1)
Hypercapnia/respiratory failure	1 (0.1)
Interstitial lung disease	1 (0.1)
Myocardial infarction	1 (0.1)
Renal failure chronic	1 (0.1)

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ, standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query.

^aThe safety population comprised all participants who received one or more doses of sodium zirconium cyclosilicate during the given study phase and had any postbaseline follow-up for safety.

^bAs reported by site with no specific threshold.

^cPreferred terms included in the edema SMQ were ascites, fluid overload, fluid retention, generalized edema, local swelling, edema, edema peripheral, pericardial effusion, pleural effusion, and pulmonary edema.

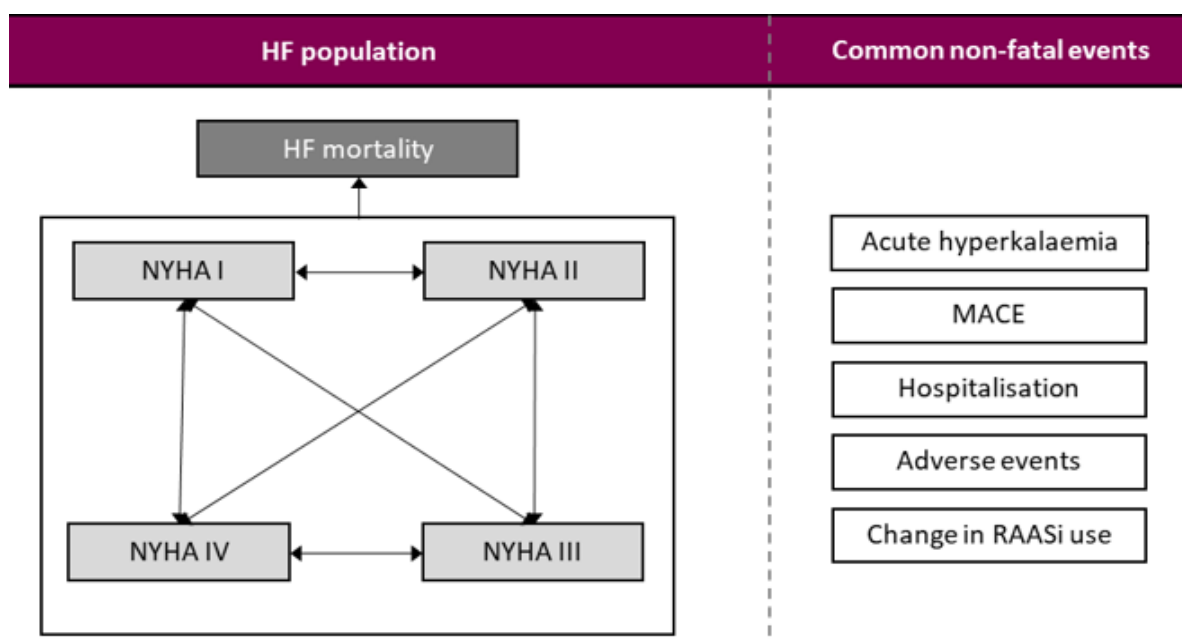
^dAs determined by the investigator.

inkludert som et eksplorativt utfallsmål. AstraZeneca fremhever i innsendt dokumentasjon at det er begrenset informasjon tilgjengelig angående hvilken innvirkning ZS har på serum -kaliumnivå ved endring av RAAS-inhibitorbehandling hos hjertesviktpasienter på kort og lang sikt. Det er heller ikke levert supplerende dokumentasjon som understøtter denne sammenhengen. Selv om de kliniske studiene viser at ZS effektivt reduserer serum-kaliumnivå og har lite bivirkninger, støtter Legemiddelverket vurderingen til AstraZeneca og mener innsendt dokumentasjon ikke gir grunnlag for å tallfeste relativ effekt av ZS sammenlignet med dagens standardbehandling for hjertesviktpasienter med hyperkalemi.

3 ØKONOMISK ANALYSE

3.1 INNSENDT HELSEØKONOMISK ANALYSE

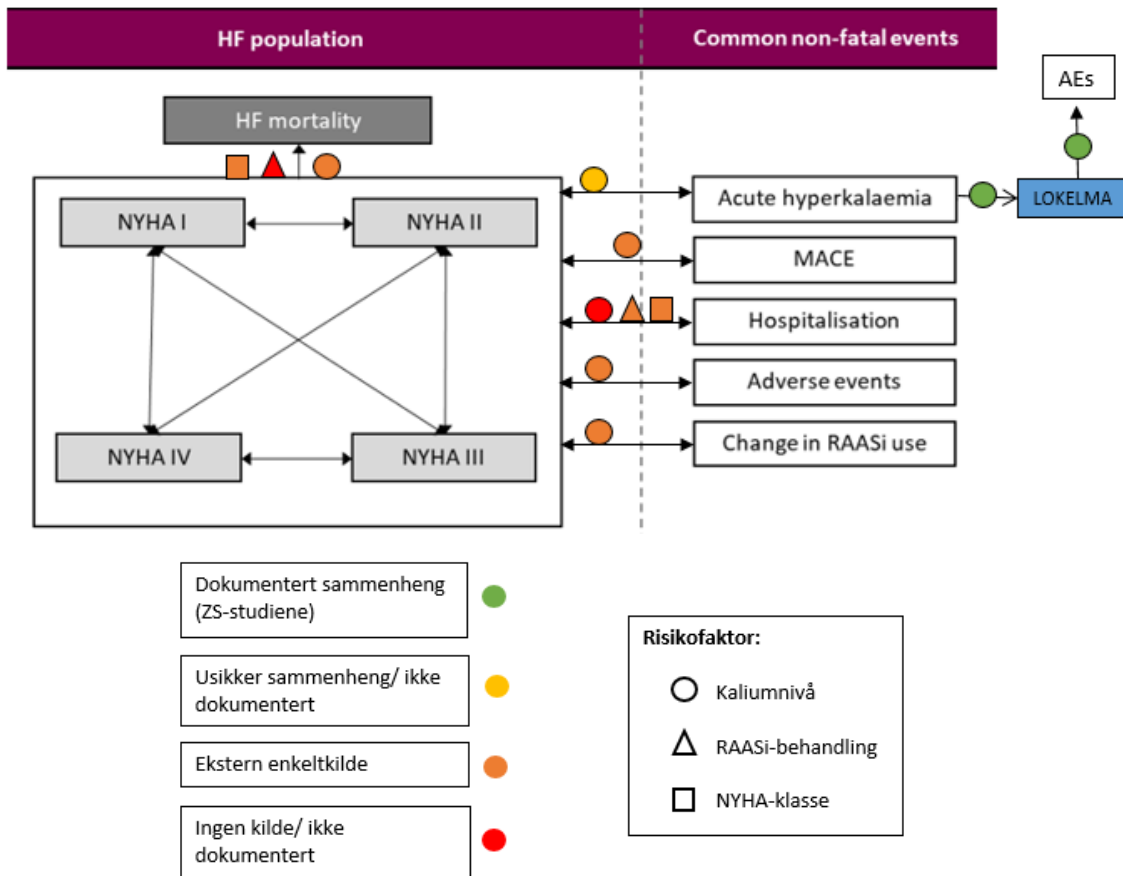
AstraZeneca har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse der ZS er sammenlignet med standard støttebehandling (SoC). Den innsendte analysen er en pasientsimuleringsmodell som modellerer sammenhengen mellom serum-kaliumnivå og utvalgte helsetilstander. Den skjematiske fremstilling av modellstruktur og bevegelsene mellom de ulike helsetilstandene er presentert i Figur 5.



Figur 5. Modellstruktur i innsendt helseøkonomisk modell.
 HF – hjertesvikt, MACE – Major Adverse Cardiac Events, NYHA I-VI – klassifisering av hjertesvikt (New York Heart Association),
 RAASi – Renin-angiotensin-aldosteron-system-inhibitorer

3.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Som omtalt i avsnitt 2.3 viser de pivotale studiene (ZS-004 og ZS-005) at ZS gir en klinisk relevant reduksjon av serum-kaliumnivå. Assosiasjonen mellom hyperkalemi og mortalitet er godt dokumentert i litteraturen (7, 9) og gjennom eksterne litterære kilder har AstraZeneca modellert bidraget fra reduksjon i serum-kaliumnivå til dødelighet. Legemiddelverket har i gjennomgått parameterne i innsendt modell i et forsøk på å validere inputverdiene som er benyttet for å estimere gevinst i modellen.



Figur 6. Modellstruktur innsendt av AstraZeneca, med påført notasjon fra Legemiddelverket for å vise dokumentasjon av årsakssammenheng inkorporert i modellen.

Legemiddelverkets gjennomgang med tilhørende vurdering er skjematisk presentert i Figur 6 og illustrer graden av usikkerhet i modellverket. Som man kan se av figuren har Legemiddelverket vurdert sammenhengen mellom hyperkalemi og effekt av behandling med ZS som sikker, mens øvrige av parameterne i modellen er vurdert som usikre.

Legemiddelverket legger til grunn at nytten til ZS går både gjennom:

- 1) Den direkte sammenhengen mellom hyperkalemi og morbiditet og mortalitet
- 2) Indirekte gjennom opprettholdelse av RAAS-inhibitorbehandling.

Selv om assosiasjonen mellom hyperkalemi og økt dødelighet er godt dokumentert, også hos hjertesviktpasienter, er litteraturen i all hovedsak begrenset til retrospektive analyser som ikke gir bevis for kausalitet. Det er heller ikke utført studier som viser at opptitrering av RAAS-inhibitorer mot anbefalte måldoser ved hjelp av kaliumsenkende medikamenter gir klinisk signifikant gevinst/reduserer mortalitet. Det er derfor vanskelig å tallfeste hva restriksjoner på RAAS-inhibitorbehandling betyr for morbiditet og mortalitet.

Siden det er vanskelig å fastslå det relative bidraget fra hyperkalemi til dødelighet, mener Legemiddelverket at inputverdiene er forbundet med så stor grad av usikkerhet at en modellering av sammenhengen mellom punkt 1), 2) og behandling med ZS, ikke kan aksepteres.

Legemiddelverket mener derfor at den betydelige usikkerheten i modellstruktur og de tilhørende inputverdier ikke gir grunnlag for å beregne en klinisk plausibel IKER eller APT. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke gå videre med den helseøkonomiske modellen, men vil påpeke at analyser med endringer i de mest avgjørende parameterne som er drøftet ovenfor, viser mindre endringer i IKER.

Imidlertid vil alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten og ha et potensielt dødelig utfall. Effekten av ZS på serum-kaliumnivå er vist for både nyresvikt- og hjertesviktpasienter. I tillegg vil, som nevnt, samsykelighet bidra til at populasjonene er til dels overlappende, også når det gjelder ekstrapolering av kostnadsbildet. Hyperkalemi vil kunne føre til at pasienter som krever RAAS-inhibitorbehandling må nedtitrere eller seponere behandlingen, med påfølgende forverring av grunntilstanden. Selv om denne gevinsten ikke kan tallfestes gjennom innsendt helseøkonomisk modell, mener Legemiddelverket, at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger (1) kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

AstraZeneca beregnet i utgangspunktet de budsjettmessige konsekvensene for Lokelma til i overkant av 17 millioner i år 5 (2024). Dette var drevet av et høyt antall estimerte pasienter, samt behandling av pasienter med serum-kaliumnivå fra 5,5 mmol/l. Etter tilbakemelding fra Legemiddelverket ble det levert en oppdatert analyse av budsjettkonsekvenser, hvor AstraZeneca har estimert at budsjettkonsekvensene ligger rundt NOK 5,6 millioner i år 5. [REDACTED]

Forutsetningene bak beregningen fra den oppdaterte budsjettanalysen til AstraZeneca er som følger:

- Maks. 3 pakninger (a 30 doser) per behandlingsrunde.
- Fordeling av dosestyrke tilsvarende forbruk fra ZS-005 (valgt grunnet at dose titreres etter S-K⁺-nivå)

AstraZeneca har også imøtekommet forespørsel fra Legemiddelverket om mulighet for å:

- Justere pasientantallet etter fratrukk av pasienter med nyresvikt.

I beregning av budsjettkonsekvensene har Legemiddelverket lagt til grunn legemiddelkostnadene for ZS alene, gitt de foreslåtte vilkårene som vil kunne ligge til grunn for refusjonsberettiget bruk iht. til hva som sannsynligvis er kostnadseffektivt. Budsjettberegningene tar utgangspunkt i finansieringen skjer gjennom folketrygden, og følgelig er konsekvenser av overføring av finansieringsansvar til helseforetakene ikke hensyntatt.

ZS ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon i juni 2019 for behandling av hyperkalemi ved nyresvikt (1). Ifølge Hjertesvikregisteret har 44 % av hjertesviktpasienter komorbiditet i form av nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt. Disse pasientene, altså hjertesviktpasienter med nyresvikt, har derfor allerede tilgang til ZS gjennom offentlig finansiering og har blitt fjernet fra budsjettanalysen.

Legemiddelverket har godtatt samtlige forutsetninger i den oppdaterte budsjettanalysen, men har valgt å øke den antatte markedsandelen fra [REDACTED], til 70 % i år 1, med den tilsvarende økningen frem mot år 5 (5 %). Forutsetninger som ligger til grunn er; alle pakninger utleveres fra apotek i løpet av det gitte kalenderåret, en 63/37 % fordeling av henholdsvis 5 mg og 10 mg styrke. Fordelingen er basert på observert forbruk i studie 2 (ZS-005), og er i samsvar med salgstallene av Lokelma i norske apoteker. Gjennomsnittlig total eksponeringstid ekstrapolert fra de pivotale studiene i modellverket. Det er følgelig kun tallet på hjertesviktpasienter med serumkaliumnivå over 6,0 mmol/L, uten nedsatt nyrefunksjon som legges til grunn i budsjettberegningene. Med utgangspunkt i prosentandelen av norsk hjertesviktpopulasjon med hyperkalemi over 6,0 mmol/L, tilsier dette mellom 60 og 850 pasienter. Budsjettet er gitt i intervall mellom bruk av 1-3*30 doseposser per pasient per behandlingsrunde.

Antall pasienter	Årlig budsjettkonsekvenser (år 1-5)
500	2 500 000 – 7 300 000
1000	4 900 000 – 14 700 000
1500	7 400 000 – 22 000 000

Det usikre pasientantallet gir grunnlag for presentasjon av flere budsjettscenarier, hvor det uthevede er det intervallet Legemiddelverket mener budsjettkonsekvensene er mest plausibelt. Gitt intervallet i budsjettberegningene, grunnet de overnevnte forutsetningene, mener Legemiddelverket at de reelle budsjettkonsekvensene vil ligge et sted i intervallet for samtlige av de første 5 årene etter innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Siden finansieringsansvaret for både ZS og patiommer skal overføres til de regionale helseforetakene, er det forventet at begge disse legemidlene gjennom anskaffelsesprosessene til Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS) vil kunne få en lavere pris. Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete.

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Hyperkalemi er vanlig forekommende hos pasienter med hjerte- og/eller nyresvikt og skyldes ofte behandling med RAAS-inhibitorer. Natriumzirkoniumsyklosilikat har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen utført en forenklet vurdering med tilhørende estimering av budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen viser at natriumzirkoniumsyklosilikat reduserer serum-kaliumnivå ved hyperkalemi, men hjertesviktpasienter med serum-kalium over normalområdet (>5,0 mmol/l) vil ikke alltid ha behov for behandling. Pasienter med kronisk hyperkalemi som blir behandlet med ZS vil trolig ha en lavere sannsynlighet for å seponere og nedtitrere behandling med RAAS-inhibitorer med en påfølgende lavere risiko for progresjon av underliggende nyre- og/eller hjertesykdom. Dette vil kunne gi gevinst i form av forlenget levetid. Avgjørelsen om å initiere behandling vil blant annet avhenge av alvorlighetsgraden av hyperkalemi og komorbiditeter hos pasienten. Behandlingen har størst nytte ved serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Ubehandlet alvorlig hyperkalemi krever ofte store ressurser i spesialisthelsetjenesten. Sett i forhold vil behandling av hyperkalemi med kaliumsenkende legemidler medføre begrenset ressursbruk utover legemiddelkostnadene.

Behandlingen av hyperkalemi vil i liten grad avhenge av grunntilstand. Det er dessuten stor grad av samsykelighet mellom hjerte- og nyresviktpopulasjonene som gjør at disse populasjonene er til dels overlappende. Dette vil følgelig også gjelde ekstrapolering av kostnadsbildet; ressursbruk forbundet med behandling med ZS vil trolig i stor grad samsvare med tidligere metodevurderinger av kaliumsenkende legemidler (patiomer og ZS) for behandling av hyperkalemi ved nyresvikt.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorlig ubehandlet hyperkalemi kan ha et dødelig utfall. I tillegg kan hyperkalemi føre til at pasienter må nedtitrere eller seponere RAAS-inhibitorbehandling, med påfølgende forverring av grunntilstanden og potensielt forkortet levetid.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Selv om de kliniske studiene viser at ZS effektivt reduserer serum-kaliumnivå, gir ikke innsendt dokumentasjon grunnlag for å tallfeste relativ effekt av ZS sammenlignet med dagens standardbehandling. Selv om sammenhengen mellom behandling med ZS og endring av RAAS-inhibitor dosering er klinisk plausibel, er den ikke dokumentert og dermed heller ikke mulig å kvantifisere gjennom innsendt helseøkonomisk modell. De betydelige usikkerhetene i modellstruktur og tilhørende inputverdier gir følgelig ikke et tilstrekkelig grunnlag for å beregne en klinisk plausibel IKER.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Budsjettvirkningen ved å ta i bruk ZS ved behandling av moderat til alvorlig hyperkalemi (serum-

kaliumnivå >6,0 mmol/l) hos hjertesviktpasienter vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem gitt dagens legemiddelpris. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Gitt den klare nytten og tilsvarende ressursbruken ved behandling med ZS ved serum-kaliumnivå >6,0 mmol/l hos hjertesviktpasienter, mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at vurderinger fra tidligere metodevurderinger kan ekstrapoleres til denne pasientpopulasjonen. Siden finansieringsansvaret for både ZS og patiomer skal overføres til de regionale helseforetakene, er det forventet at begge disse legemidlene gjennom anskaffelsesprosessene til LIS vil kunne få en lavere pris.

Statens legemiddelverk, 25-06-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ida Laurendz Kommandantvold
Gudrun Seeberg Boge
saksutredere

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak Lokelma 2019 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lokelma_hyperkalemi_2019.pdf].
2. European Medicines Agency. Preparatomtale Veltassa 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_no.pdf].
3. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak Veltassa 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/V/Veltassa_Hyperkalemi%20hos%20voksne_2018.pdf].
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hyperkalemi 2018 [updated 19.06.2018. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/akutt/tilstander-og-sykdommer/elektrolyttforstyrrelser/hyperkalemi/>].
5. Depret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):32.
6. Norsk Legemiddelhandbok. T23.3.4 Hyperkalemi 2017 [updated 20.02.2017. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T23.3.4>].
7. Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Kober L, Gislason G, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2015;1(4):245-51.
8. Legrand M, Ludes PO, Massy Z, Rossignol P, Parenica J, Park JJ, et al. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(3):214-21.
9. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Moller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *European heart journal*. 2017;38(38):2890-6.
10. Norsk Legemiddelhandbok. T8.6 Hjertesvikt 2016 [updated 16.11.2017. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T8.6>].
11. Norsk Legemiddelhandbok. T8.61 Kronisk hjertesvikt 2016 [updated 24.06.2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T8.6.1>].
12. Mo R. Klinikerinnspill. 2020.
13. Gullestad L. Hjertesvikt. Hva er nytt? *Indremedisinen*. 2015(03, 2015).
14. Statistisk sentralbyrå. Færre fødte og flere eldre gir sterkere aldring 2019 [updated 09.04.2019. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/faerre-fodte-og-flere-eldre-gir-sterkere-aldring>].
15. Norsk hjertesviktregister. Årsrapport 2018 2018 [Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/5_arsrapport_2018_norsk_hjertesviktregister_2.pdf].
16. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Garcia-Sanchez R, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors,

and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).

17. Savarese G, Xu H, Trevisan M, Dahlstrom U, Rossignol P, Pitt B, et al. Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemia in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2019;7(1):65-76.

18. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC heart failure*. 2019;6(2):280-90.

19. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol*. 2012;109(10):1510-3.

20. European Medicines Agency. Preparatomtale Lokelma 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_no.pdf].

21. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):41-7.

22. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Resonium-Calcium 2005 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05552.pdf>].

23. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(21):2223-33.

24. ClinicalTrials.gov. Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) 10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia. 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02107092>].

25. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(6):798-809.

26. Current Zirconium Cyclosilicate trials [Internet]. 2019 [cited 08.01.2019]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Zirconium+Cyclosilicate&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=.

27. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Pina IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(10):1050-6.

APPENDIKS 1: BUDSJETTKONSEKVENSER

A.1 Budsjettkonsekvenser

På bakgrunn av vurderinger gjort i utredningen, tar Legemiddelverket kun utgangspunkt i estimert pasientantall og direkte legemiddelkostnader.

A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til ca. 1-3 %, dvs. 50–150 000 mennesker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at det i all hovedsak vil være pasienter med serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l som er aktuelle for behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat. Etter beregninger av hjertesviktpopulasjonen med serum-kaliumnivåer >6.0 mmol/l og fratrukk av nyresviktpasienter med hjertesvikt som komorbiditet tilsier dette mellom 60 og 850 pasienter.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med natriumzirkoniumsyklosilikat samt antall pasienter som forventes å kun motta standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling i de første fem årene, presenteres i Tabell 3. Da ingen konkurrerende legemiddel vil kunne bli fortrent ved innføring av ZS, er det kun den estimerte markedsandelen som er av betydning for forskjellen mellom pasientantallet. Legemiddelverket har lagt til grunn en markedsandel på 70 % i år 1, med en 5 % årlig stigning (90 % i år 5). Den øvrige årlige økningen skyldes den forespeilede økning i pasientgruppen.

Tabell 3. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lokelma og standard støttebehandling over den neste femårs-perioden – dersom Lokelma tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat)	287	315	345	375	407
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling	123	105	86	66	45

Tabell 4. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lokelma og standard støttebehandling over den neste femårs-perioden – dersom Lokelma IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat)	0	0	0	0	0
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling	410	420	431	441	452

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Den helseøkonomiske modellen estimerer en total gjennomsnittlig eksponeringstid på 3,7 måneder per pasient. For enkelhetens skyld antas det at den totale eksponeringstiden faller innenfor samme kalenderår og ikke overføres mellom budsjettårene.

Tabell 5. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Lokelma blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	16 747	0	0	0	0
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		16 747	0	0	0
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			16 747	0	0
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				16 747	0
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					16 747

Tabell 6. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Lokelma IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Standard støttebehandling/ingen tilleggsbehandling for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

5.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Grunnet de overnevnte forutsetningene, mener Legemiddelverket at de reelle budsjettkonsekvensene vil ligge et sted i intervallet for samtlige av de første 5 årene etter innvilget offentlig finansiering. De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 7.

Tabell 7. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat) får refusjon	4 800 000	5 275 000	5 780 000	6 280 000	6 820 000
Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat) ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	4 800 000	5 275 000	5 780 000	6 280 000	6 820 000

Budsjettberegningene er usikre og forklede. Faktorer som vil kunne gi utslag i budsjettkonsekvensene er spesielt antallet pasienter som vil få behandling med Lokelma, varigheten av behandlingen, samt selve legemiddelprisen.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lokelma (natriumzirkoniumsyklosilikat) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i området rundt 5 mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.