

# Proposal for assessment of new health technologies

## Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick):

- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick):
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick):

## Contact information:

**Name of the proposer** (organization / institution / company / manufacturer):

Vifor Pharma Nordiska AB

**Name of proposal contact:**

Dana Enkusson

**Telephone number:**

+46 733 88 29 71

**E-mail address:**

Dana.enkusson@viforpharma.com

**Date and locality:**

2021-02-10 Stockholm

1. Proposer's title on the proposal: \*

\*This may be changed during the course of the process"

Veltassa (patiromersorbitekskalsium)

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

Veltassa er et legemiddel til behandling av hyperkalemi hos voksne. Den generelle kliniske effekten ved behandling av hyperkalemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

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.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

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 intensiv behandles. 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 – i tråd med de europeiske retningslinjer for hjertesvikt. Når dosen av RAAS inhiberende legemidler nedjusteres eller seponeres, så oppnår ikke hjertesviktpasienten optimale behandlingsfordeler av disse legemidler.

4. This proposal concerns:

|  | Yes                                 | No                       |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| A brand new and innovative health technology                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A new application, or a new indication for an established method | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A comparison between several methods                             | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A technology that is already in use                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| If yes – technology used in clinical practice                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| If yes – technology used in research/clinical trials             | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A re-evaluation of technology used in clinical practice          | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| The technology is relevant for disinvestment                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |

"Please include further details about any use of the technology"

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

- Pharmaceutical
- Medical device/IVD medical device that is CE-marked\*

“\*If the technology is CE-marked: What is it CE- marked as and for which indication? Please describe”

- Medical device/IVD medical device that is not CE-marked
- Procedure
- Screening
- Highly specialized services / national offers
- Organization of the health services
- Other (describe)

“If relevant, please include who should be responsible for developing the technology.”

6. Application of the technology:

- Prevention
- Assessment and diagnostics
- Treatment
- Rehabilitation
- Specialist health care
- Primary health care

Veltassa har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 01.10.2018, for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt.

Vifor Pharma Nordiska AB søker om forenklet metodevurdering for utvidet forhåndsgodkjent refusjon for Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.

- |  |                                     |                          |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 7. Responsibility for funding  | Yes                                 | No                       |
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today?        | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |

“Please give a further description of responsibility for funding”

- |   |                          |                                     |
|---|--------------------------|-------------------------------------|
| 8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? | Yes                      | No                                  |
|   | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Det er i dag ingen nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis, det er europeiske.

- |  |                          |                                     |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? | Yes                      | No                                  |
|  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

“Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure”

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

Kardiologi – Hjertesviktpasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsytemet.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- |                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy           | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Safety/adverse effects      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Costs/resource use          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Cost-effectiveness          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organizational consequences | <input type="checkbox"/>            |
| Ethical                     | <input type="checkbox"/>            |
| Legal                       | <input type="checkbox"/>            |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with “PICO” (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Veltassa har fra tidligere forhåndsgodkjent refusjon, etter vedtak fattet 01.10.2018, for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt.  
 Refusjonsberettiget bruk: Til pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet

Den fulle markedsførte indikasjonen for Veltassa er behandling av hyperkalemi hos voksne. Vifor Pharma Nordiska AB søker om forenklet metodevurdering for utvidet forhåndsgodkjent refusjon for Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

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 intensiv behandles. 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 er ingen nasjonale retningslinjer, det er europeiske.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

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.

Expected effect

PEARL-HF: Patiromers potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling ble undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie hos hjertesviktpasienter som var klinisk indisert til å motta aldosteronantagonist (spironolakton). Pasienter fikk initiert spironolakton 25 mg/dag samtidig som den randomiserte behandlingen (patiromer 12,6 g BID eller placebo), og ble opp-titrert til 50 mg/dag etter dag 14 hvis serumkalium var  $>3,5$  og  $\leq 5,1$  mmol/l. Av de 105 pasientene som ble randomisert og mottok studiebehandling (patiromer 56; placebo 49), var gjennomsnittsalderen 68,3 år, 60,6 % var menn, 97,1 % var kaukasiere, og gjennomsnittlig eGFR var 81,3 ml/min. Gjennomsnittlig baseline serumkaliumverdier var 4,71 mmol/l for patiromer og 4,68 mmol/l for placebo. Det primære effektendepunktet dvs endringen fra baseline i serumkalium til slutten av den 28-dager lange behandlingsperioden, var betydelig lavere ( $p < 0,001$ ) i patiromergruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]:  $-0,21$  [0,07] mmol/l) sammenlignet med placebo-gruppen (LS-gjennomsnitt [SEM]:  $+0,23$  [0,07] mmol/l). Det var også færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier  $>5,5$  mmol/l (7,3 % vs. 24,5 %;  $p = 0,027$ ) og flere pasienter på spironolakton 50 mg/dag (90,9 % versus 73,5 %,  $p = 0,022$ ).

AMBER: Patiromers potensiale til å muliggjøre samtidig spironolakton-behandling hos pasienter med resistent hypertensjon og CKD ble videre undersøkt i en randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert studie over 12 uker. Normokalemiske pasienter startet med spironolakton 25 mg/dag sammen med den randomiserte behandlingen (patiromer 8,4 g/dag eller placebo). Patiromer/placebo ble titrert ukentlig (opptil 25,2 g/dag) for å opprettholde serumkalium på  $\geq 4,0$  mmol/l og  $\leq 5,1$  mmol/l. I uke 3 eller senere ble spironolakton-dosen økt til 50 mg/dag for pasienter med systolisk blodtrykk på  $\geq 120$  mmHg og serumkalium på  $\leq 5,1$  mmol/l.

Av de 295 randomiserte pasientene som mottok studiebehandling (patiromer 147; placebo 148), var gjennomsnittsalderen 68,1 år, 51,9 % var menn, 98,3 % var kaukasiere og gjennomsnittlig eGFR var 35,73 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ved randomisering var gjennomsnittlig baseline serumkalium på 4,74 mmol/l for patiromer og 4,69 mmol/l for placebo. Det primære effektendepunktet, andelen pasienter som fortsatte med spironolakton ved uke 12, var signifikant høyere ( $p < 0.0001$ ) i patiromergruppen (85,7 %) sammenlignet med placebogruppen (66,2 %). Signifikant flere pasienter fikk spironolakton 50 mg/dag (69,4 % versus 51,4 %).

Totalt fortsatte pasienter i patiromergruppen med spironolakton 7,1 dager lenger (95 % KI 2,2–12,0;  $p = 0,0045$ ) sammenlignet med placebogruppen og fikk signifikant høyere kumulative doser med spironolakton (2942,3 (SE 80,1) mg versus 2580,7 (SE 95,8) mg,  $p = 0,0021$ ).

Det var også signifikant færre pasienter i patiromergruppen med serumkaliumverdier på  $\geq 5,5$  mmol/l (35,4 % versus 64,2 %,  $p < 0,001$ ).

I uke 12 var gjennomsnittlig systolisk blodtrykk redusert med 11,0 mmHg (SD 15,34) i gruppen med spironolakton + placebo og med 11,3 mmHg (SD 14,11) i gruppen med spironolakton + patiromer. Disse reduksjonene fra baseline var statistisk signifikante for hver behandlingsgruppe ( $p < 0,0001$ ), men ikke statistisk signifikante mellom gruppene. Totalt fikk 99,5 % av pasientene i de kliniske fase 2- og 3-studiene behandling med RAAS-hemmere ved baseline, 87,0 % hadde CKD med eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 65,6 % hadde diabetes mellitus, og 47,5 % hadde hjertesvikt.

Ongoing study DIAMOND: **Veltassas virkning på morbiditet og mortalitet hos hjertesviktpasienter, med eller uten CKD**; resultater forventes klart i 2022.

Formål: Å avgjøre om patiromerbehandling hos personer som utviklet hyperkalemi mens de mottok RAASi-medisiner, vil resultere i fortsatt bruk av RAASi-medisiner i samsvar med hjertesvikt (HF) behandlingsretningslinjer og derved redusere forekomsten av det kombinerte endepunktet for kardiovaskulær (CV) død og sykehusinnleggelseser sammenlignet med placebobehandling.

#### Safety

De vanligste bivirkningene sett i studiene var forstoppelse (6,2 %), diaré (3 %), abdominal smerte (2,9 %), flatulens (1,8 %) og hypomagnesemi (5,3 %).

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

Om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling med Veltassa til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hvert år i Norge.

**Referanse:** Metodevurdering for Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt (2019-18025)

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 hjertesvikregister 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.

Consequences for resource use in the public health service

Legemiddelverket har tidligere konkludert med at kaliumsenkende behandling av hyperkalemi ved nyresvikt er kostnadseffektivt. Alvorlig ubehandlet hyperkalemi både kreve store ressurser i spesialisthelsetjenesten 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.

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

Det er ingen nasjonale retningslinjer, det er europeiske (ESC-guidelines). Det er lokale retningslinjer for sykehus, og disse bør oppdateres med nye kaliumbindemidler.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

1. Hurtig metodevurdering (17/16253)  
Veltassa (patiromorsorbitekskalsium) til behandling av hyperkalemi hos voksne  
Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2  
01-10-2018  
Statens legemiddelverk
2. Veltassa SPC, Norge, sist oppdatert 11.12.2020

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France  
100–101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
92042 Paris La Défense Cedex  
Frankrike



17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

Markedsført 01.04.2018

EU/1/17/1179/004

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

20% av WHO's anbefalte maks. daglige inntak på 2 g for en voksen. Dette skal særlig vurderes ved natriumfattig diett.

Veltassa er natriumfri. For pasienter som har natriumrestriksjoner, så påvirker ikke Veltassa en natriumfattig diett, og er derfor et alternativ til disse pasienter.

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

Forslagsstiller jobber for produsenten Vifor Pharma Nordiska AB.