

Datum  
2017-09-28Vår beteckning  
1967/2017**SÖKANDE**Swedish Orphan Biovitrum AB  
112 76 STOCKHOLM**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2017-09-29 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
RAVICTI	Oral vätska	1,1 g/ml	Flaska, 25 ml (Adapter)	452031	1601,57	1679,85

1967/2017

## ANSÖKAN

Swedish Orphan Biovitrum AB (företaget) har ansökt om att läkemedlet Ravicti, oral vätska, ska ingå i läkemedelsförmånerna i enlighet med tabell på sida 1.

## UTREDNING I ÄRENDET

Ravicti är avsett för användning som tillägg till långtidsbehandling av vuxna och pediatrika patienter  $\geq 2$  månader med ureacykelrubbningar (urea cycle disorder, UCD), inklusive brist på karbamoylfosfatsyntas I (carbamoyl phosphate synthase, CPS), ornitinkarbamoyltransferas (ornithine carbamoyltransferase, OTC), argininosuccinatsyntetas (ASS), argininosuccinatlyas (ASL), arginas I (ARG) och ornitin-translokasbrist hyperammonemi-hyperornitinemi-homocitrullinemi-syndrom (Hyperornithinaemia-Hyperammonaemia Homocitrullinuria syndrome, HHH) som inte kan kontrolleras enbart med proteinreducerad kost och/eller aminosyratillskott.

Ravicti måste användas tillsammans med proteinreducerad kost och, i vissa fall, kosttillskott (t.ex. essentiella aminosyror, arginin, citrullin, proteinfria kaloritillskott). Doseringsanvisningar finns för vuxna och barn från två månaders ålder.

Ureacykelrubbningar beror på medfödda brister på enzymer eller transportörer som är nödvändiga för syntesen av urea ( $\text{NH}_3$ ) från ammoniak ( $\text{NH}_4^+$ ). Ammoniumjoner är i hög koncentration en mycket giftig substans, som påverkar hjärnans funktion. Målet med behandlingen av ureacykelrubbningar är att reducera ammoniumjonhalten i blodet till en ofarlig nivå för att på så sätt minska symtomen och skadorna. Enzymbristen som sådan kan bara behandlas med levertransplantation. Basen i behandlingen består av en strikt proteinreducerad kost. Ravicti är ett kvävebindande läkemedel och fungerar som en alternativ transportör till urea för utsöndring av överskottskväve (N).

Beredningsformen av Ravicti är oral vätska och läkemedlet har sär läkemedelstatus hos den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. EMA har bedömt att omständigheten att Ravicti varken har någon smak eller lukt kan komma att underlätta för patienterna och öka följsamheten till behandlingen, särskilt hos barn.

Företaget anser att läkemedlen Ammonaps och Pheburane är relevanta jämförelsealternativ till Ravicti. Båda dessa läkemedel innehåller substansen natriumfenylbutyrat och liksom Ravicti omvandlas de till samma aktiva metabolit, fenylacetat, i kroppen. För vissa barn och deras föräldrar är smaken av Ammonaps så problematisk att medicinen måste administreras via en sond genom näsan eller knapp på magen.

Pheburane och Ammonaps innehåller natrium, till skillnad från Ravicti, vilket enligt företaget kan medföra att det dagliga rekommenderade intaget av natrium överskrider bara genom mängden läkemedel. I produktresuméerna för Pheburane och Ammonaps finns också information om att dessa läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med kronisk hjärtsvikt eller allvarlig njurinsufficiens och vid kliniska tillstånd med ödem orsakade av natriumretention.

De kliniska studier som ligger till grund för marknadsföringsgodkännandet har visat att Ravicti är effektivt vid behandling av patienter med ureacykelrubbningar och att det är ett icke-underlägset (non-inferiority) alternativ till läkemedel innehållande natriumfenylbutyrat (Pheburane och Ammonaps).

1967/2017

Det finns en doseringsanvisning i Ravictis produktresumé när en patient ska ställas över från natriumfenylbutyrat till Ravicti (konverteringsdos). En jämförelse av priset för den genomsnittliga doseringen av Ammonaps och Pheburane med priset för konverteringsdosen av Ravicti visar att Ravicti har ett lägre pris jämfört med granulaten av Ammonaps och Pheburane, både på AIP- och AUP-nivå. Priset för konverteringsdosen av Ravicti är lägre i AIP jämfört med priset på Ammonaps tabletter, men högre i AUP. Detta kan förklaras av mängden läkemedel i respektive förpackning och apoteksmarginalens konstruktion.

Priset för den genomsnittliga dosen per dygn av Ravicti är lägre än priset för den genomsnittliga dosen för Ammonaps eller Pheburane.

Priset för den maximala dosen av Ravicti är högre än priset för den maximala dosen av Ammonaps eller Pheburane. Av Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel framgår det att doseringen av natriumfenylbutyrat (Ammonaps och Pheburane) är betydligt lägre än maxdos. År 2016 behandlades 16 patienter med natriumfenylbutyrat. Två av dessa patienter var i åldersgruppen 0–4 år, två patienter 5–9 år, sex patienter 10–19 år och sex patienter 20–64 år. Den definierade dyngsdosen (DDD) av natriumfenylbutyrat är 20 g, vilket är lika med maxdos. För de sex vuxna patienterna (20–64 år) var den totala användningen 722 DDD år 2016 vilket innebär att den genomsnittliga behandlingen ligger långt under den definierade dyngsdosen.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

### *I förmånslagen stadgas även följande*

8 § (första stycket). Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

1967/2017

**TLV gör följande bedömning**

TLV delar företagens bedömning att Pheburane och Ammonaps är relevanta jämförelsealternativ till Ravicti. Dessa läkemedel innehåller natriumfenylbutyrat och omvandlas till samma aktiva substans som Ravicti i kroppen. Indikationerna för Ammonaps och Pheburane liknar dessutom indikationen för Ravicti.

Kliniska studier har visat att Ravicti är effektivt vid behandling av patienter med ureacykelrubbningar och att det är ett icke-underlägset alternativ till läkemedel innehållande natriumfenylbutyrat (Pheburane och Ammonaps).

EMA har bedömt att omständigheten att Ravicti är utan lukt och smak kan ha positiva effekter på följsamheten till behandlingen, särskilt hos barn. TLV har tidigare bedömt att Pheburane har fördelar jämfört med Ammonaps-granulatet (se beslut i dnr 2743/2013). Med hänsyn tagen till informationen från EMA om ökad följsamhet, bedöms Ravicti kunna ha fördelar jämfört med Pheburane och Ammonaps.

TLV bedömer att de patienter som är aktuella för behandling med Ravicti är patienter som idag behandlas med natriumfenylbutyrat. TLV bedömer därför att det är mest relevant att jämföra kostnaderna utifrån den dosering som anges när en patient ska ställas över till Ravicti från Pheburane eller Ammonaps. Kostnaden för Ravicti får vid en sådan jämförelse anses ligga i nivå med kostnaden för den genomsnittliga doseringen av Pheburane och Ammonaps. Kostnaden för Ravicti är lägre jämfört med kostnaden för granulatet av Ammonaps och Pheburane. Kostnaden för Ravicti jämfört med Ammonaps tabletter är dock högre på AUP-nivå men lägre på AIP-nivå, vilket kan förklaras av mängden läkemedel i respektive förpackning.

Mot ovanstående bakgrund, och med hänsyn tagen till EMA:s uttalande om att Ravictis formulering kan komma att ha positiva effekter på följsamheten till behandlingen, framstår det begärda priset vid en samlad bedömning som rimligt.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Ravicti ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför bifallas.

Se nedan hur man överklagar.

1967/2017

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, tidigare medicinske rådgivaren Stefan Back, intressepolitiska chefen Eva-Maria Dufva, professorn Per Carlsson, professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt och docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I den slutliga handläggningen har även juristen Martin Söderstam och utredaren Camilla Ledin deltagit.

Staffan Bengtsson

Fredrika Rydén

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.