

Datum
2019-09-26Vår beteckning
1194/2019**SÖKANDE**

BioMarin International Ltd.
Adress hos företrädaren
World Trade Center
Box 70396
107 24 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2019-11-01 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Kuvan	Löslig tablett	100 mg	120 tabletter	454882	25 434,00	25 988,93

Begränsningar

Subventioneras endast för behandling av fenylylketonuri för patienter som vid nyinsättning svarar på belastningstest med sapropterin och för patienter som vid kontinuerlig behandling med sapropterin har en varaktig bibehållen metabolisk kontroll.

Villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Företaget ska senast den 1 september 2021 redovisa uppgifter över de patienter som behandlats med Kuvan. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna har fenylylketonuri samt har svarat på belastningstest med sapropterin.

ANSÖKAN

BioMarin International Ltd (företaget) har ansökt om att läkemedlet Kuvan ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs i enlighet med tabell på sida 1.

Kuvan har idag en tidsbegränsad subvention (dnr 928/2017) till och med den 31 oktober 2019 med begränsning till *”behandling av fenylketonuri för patienter som vid nyinsättning svarar på belastningstest med sapropterin och för patienter som vid kontinuerlig behandling med sapropterin har en varaktig bibehållen metabolisk kontroll”*.

Företaget har därför kommit in med en ny ansökan till TLV.

UTREDNING I ÄRENDET

Fenylketonuri (PKU) är en ärftlig sjukdom som beror på onormalt höga nivåer av fenylalanin i blodet. Detta kan leda till allvarlig kognitiv störning eller förkortad livslängd. Det förekommer även störningar i flera andra livsnödvändiga processer som krävs för att det centrala nervsystemet ska kunna utvecklas normalt.

Kuvan (sapropterin) är avsett för behandling av hyperfenylalaninemi hos vuxna och barn i alla åldrar med PKU eller BH4-brist, som har visat sig svara på sådan behandling.

Principen bakom tillförsel av Kuvan till patienter med PKU är att höja aktiviteten hos det defekta PAH-enzymet och därigenom minska eller bibehålla fenylalaninnivåerna i blodet, förebygga eller minska ytterligare fenylalaninackumulering och öka toleransen för fenylalaninintag via kosten.

I gällande subventionsbeslut avseende Kuvan beslutade TLV om tidsbegränsad subvention för att kunna utvärdera användningen av Kuvan utifrån den föreslagna begränsningen. Beslutet förenades även med ett uppföljningsvillkor där företaget ålades att senast den 1 maj 2019 komma in med data som redovisade vilka patienter som behandlas med Kuvan. Av uppföljningsdata skulle även framgå att patienterna har PKU samt har svarat på belastningstest med sapropterin. Företaget lämnade in uppgifter om att 44 patienter idag står på behandling med Kuvan i Sverige. Då företaget kom in med det efterfrågade underlaget skrevs uppföljningsvillkoret av (dnr 1314/2019).

Företaget har, vad gäller nuvarande ansökan, lämnat in ett identiskt underlag som i föregående ansökan (dnr 928/2017), vilket innebär att företaget endast lämnat in underlag för utvärdering av patienter med PKU. TLV har därför enbart utvärderat den delen av indikationen.

Grundbehandlingen av PKU består idag av en proteinfattig, individuellt anpassad och noggrann diet med målet att minska fenylalanintillförseln via kosten.

Den kliniska effekten och säkerheten för sapropterin visar på en bibehållen dosrelaterad effekt, jämfört med enbart begränsning av fenylalanin i dieten.

Inom ramen för föregående ansökan inkom företaget med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) utvärderas avseende hela PKU-populationen. TLV har tidigare bedömt att den

hälsoekonomiska analysen är förenad med mycket stora osäkerheter. Företaget inkom därför, inom ramen för föregående subventionsansökan, med en justerad hälsoekonomisk analys där endast en begränsad subgrupp av patienter med de genetiska förutsättningarna att svara på behandling med Kuvan analyserades. De parametrar som har störst påverkan på resultatet, förutom läkemedelskostnaden, är företagets antagande om andelen som svarar på behandling med Kuvan samt antagandet om kroppens förmåga att tolerera protein i kombination med behandling med Kuvan.

Läkemedelskostnaden för Kuvan är beroende av dosering samt patientens kroppsvikt. Kostnaden motsvarar cirka 300 000 till 1 200 000 kronor per patient och år till fastställt AUP beroende på dos (5 till 20 mg/kg/dag) för en vuxen patient som väger 73 kg.

Trepartsöverläggningar ägde rum mellan TLV, landstingen och företaget inom ramen för föregående ansökan. Företaget och landstingen har nu kommit överens om att förlänga sidoöverenskommelsen som tecknades i samband med föregående ansökan. Underlag till den förlängda sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget. Den förlängda sidoöverenskommelsen gäller i 12 månader, utan möjlighet till fortsatt förlängning.

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.

1194/2019

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

27 § Andra beslut än beslut om sanktionsavgift som Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket eller allmän förvaltningsdomstol meddelar enligt denna lag eller enligt en föreskrift som har meddelats med stöd av lagen ska gälla omedelbart, om inte annat beslutas.

TLV gör följande bedömning

TLV har tidigare bedömt att en livslång diet med ett kontrollerat proteinintag utgör grundbehandlingen och att Kuvan utgör en tilläggsbehandling till diet.

Svårighetsgraden för barn med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet har tidigare bedömts som mycket hög. Svårighetsgraden för vuxna med PKU som inte får tillräcklig effekt av diet bedöms som hög.

Patienter med genetiska förutsättningar för att svara på behandling med Kuvan behöver utföra ett så kallat belastningstest. Syftet med belastningstestet är att säkerställa att patienten svarar med en minst 30-procentig sänkning av fenylalaninkoncentrationen (primärt utfallsmått i de kliniska studierna) i blodet. Det är endast denna subgrupp av patienter som har förutsättningar att få effekt av Kuvan.

För patienter med genetiska förutsättningar att svara på behandling med Kuvan bedöms effekten vara god.

TLV bedömer att osäkerheterna i den hälsoekonomiska analysen är stora.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget inom ramen för föregående ansökan. Företaget och landstingen har kommit överens om att förlänga sidoöverenskommelsen som tecknades i samband med föregående ansökan, vilket resulterar i att kostnaden för användning minskar i den begränsade subgruppen av patienter. Med hänsyn tagen till den förlängda sidoöverenskommelsen bedöms kostnaden för användning för patienter med genetiska förutsättningar att få effekt av Kuvan vara rimlig i förhållande till nyttan som behandlingen ger.

Eftersom det endast är en subgrupp av de patienter med genetiska förutsättningar som kommer att svara på behandling med Kuvan bedömer TLV att beslutet alltjämt bör förenas med en subventionsbegränsning. För att begränsningen ska följas i klinisk praxis bör företaget åläggas att informera om begränsningen i all sin marknadsföring och information om läkemedlet.

Den subgrupp av patienter som har förutsättningar att få effekt av Kuvan är enligt TLV:s anlitade expert lätt att urskilja och består uppskattningsvis av 50 till 60 patienter. Av den uppföljningsdata som företaget lämnat in framgår att det idag är 44 patienter som står på Kuvan. Eftersom en entydig slutsats angående subventionsbegränsningen inte kan dras utifrån redovisade data bedömer TLV att det finns ett fortsatt behov av att företaget redovisar uppgifter till TLV för att säkerhetsställa att subventionsbegränsningen följs. Även det nya

1194/2019

subventionsbeslutet bör därför förenas med ett uppföljningsvillkor avseende vilka patienter som behandlas med Kuvan. Av uppföljningsdata ska framgå om patienterna har PKU samt har svarat på belastningstest med sapropterin. Detta för att säkerställa att rätt patienter (de som fortfarande har en viss aktivitet av PAH-enzymet) får Kuvan.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Kuvan ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset, endast om subventionen med stöd av 11 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. förenas med de villkor som anges under "Beslut" på sid. 1. Ansökan ska därför bifallas med ovan angivna villkor.

Nu gällande beslut för Kuvan gäller till och med den 31 oktober 2019, varför detta beslut ska börja gälla den 1 november 2019.

Se nedan hur man överklagar.

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, förbundsordförande Elisabeth Wallenius, professorn e.m. Per Carlsson, professorn Eva Swahn samt docenten Gerd Lärfars. Föredragande har varit seniora hälsoekonomen Nathalie Eckard. I den slutliga handläggningen har även medicinska utredaren Hanna Kastman och juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Nathalie Eckard

SKILJAKTIG MENING

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.