

SÖKANDE

Medical Need Europe AB
Teatergatan 3
111 48 Stockholm

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2013-12-19 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Pheburane	Granulat	483 mg/g	Flaska, 174 g	580489	5 108,00	5 257,00

2743/2013

ANSÖKAN

Medical Need Europe AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Pheburane	Granulat	483 mg/g	Flaska, 174 g	580489	5 108,00

UTREDNING I ÄRENDET

Pheburane innehåller den aktiva substansen natriumfenylbutyrat. Det används för att behandla patienter med vissa medfödda sällsynta enzymdefekter i ureaomsättningen (UCD, Urea Cycle Disorders). Dessa patienter kan inte göra sig av med restkväve (ammonium) som bildas när protein bryts ned i kroppen eftersom de saknar vissa enzymer som vanligen finns i levern. Nedbrytningen sker genom att ammonium ombildas till urea som utsöndras via urinen. Om något av enzymen¹ inte fungerar som de ska blir ammoniumnivån hög i blodet. Ammonium är i höga koncentrationer en giftig substans, som framför allt påverkar hjärnans och nervsystemets funktion.

Pheburane kan ges till patienter med följande former av sjukdomen:

- Sjukdom med tidig debut hos patienter som har fullständig brist på ett eller flera av dessa enzymer inom den första levnadsmånaden.
- Sjukdom med sen debut hos patienter som har delvis brist på ett eller flera av dessa enzymer efter en månads ålder och har haft höga nivåer ammoniak i blodet som har påverkat hjärnaktiviteten.

Sjukdomen förekommer i olika svårighetsgrader bl.a. beroende på hur defekt enzymet är och kan visa sig när som helst. Symtomen kan variera mellan lindriga personlighetsförändringar och ett snabbt och dramatiskt förlopp med kramper, medvetslöshet och död. Vid mildare former, där inte sjukdomen ”spontandebuterar” strax efter födseln, kan symtom utlösas av och/eller variera beroende på omvärldsfaktorer så som födointag, infektion eller annan sjukdom, vätskebalans eller fysisk aktivitet där patienten kan börja bryta ned sitt kroppsegna protein.

Basen i behandlingen vid UCD består av proteinreducerad kost. Beroende på hur grav enzymdefekten är, så kan tillägg av ammoniumreducerande läkemedel vara nödvändigt. De ammoniumreducerande läkemedel som används idag är natriumbensoat (en licensprodukt) eller Ammonaps. Denna behandling kan vara livslång om inte levertransplantation genomförs. Den dagliga dosen Pheburane anpassas individuellt och beror på patientens kost, längd och vikt.

¹ NAGS, CPS, OTC, ASS, ASL, ARG

2743/2013

Pheburane är godkänt som ett så kallat hybridläkemedel, vilket innebär att det liknar ett referensläkemedel som innehåller samma aktiva substans. Pheburane-granulaten finns dock i en lägre styrka och innehåller olika hjälpämnen (inaktiva innehållsämnen) för att dölja den otrevliga smaken av den aktiva substansen. Referensläkemedlet är Ammonaps. Ammonaps godkändes innan sär läkemedelslagstiftningen fanns. Pheburane klassades som ett sär läkemedel i februari 2012 baserat på kriteriet ”significant benefit”, för att Pheburane adresserar ett betydande medicinskt behov jämfört med existerande läkemedelsbehandling enligt EMA.

Behovs och solidaritetsprincipen säger att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper. På grund av natriumfenyl-butyrats oangenäma smak är det problem med att få i patienterna det preparat som redan finns på marknaden. Om inte patienterna tar sin medicin enligt ordination kan det leda till sämre metabol kontroll (för höga och/eller pendlande ammoniumnivåer), vilket kan leda till akuta hyperammoniska kriser som kräver intensivvård eller höga ammoniumnivåer under längre tid och i bägge fallen kan det ge permanenta hjärnskador eller leda till patientens död.

Företaget har uppgett att Pheburane är ett värdefullt alternativ till UCD-patienterna eftersom det är smakneutralt vilket kan öka följsamheten till behandlingen och därmed en bättre metabol kontroll. En bra metabol kontroll, där ammoniumnivåerna inte är höga eller pendlande gör att patienten i högre grad kan behålla sin neurologiska funktion.

För vissa barn och deras föräldrar är smaken så problematisk, enligt företaget, att medicinen måste administreras via en sond genom näsan eller ”knapp på magen”². Företaget antar att Pheburane huvudsakligen kommer att användas av barn som inte av annan anledning har en ”knapp på magen” eller sond och minska behovet av dessa ingrepp. Ammonaps finns även som tabletter och ingår i förmånsystemet sedan 2006. Problemet med smaken gäller främst för granulaten. Pheburane antas inte ersätta Ammonaps tabletter eller påverka försäljningen av dessa.

Pheburane är en nyutvecklade smakfri formulering av natriumfenylbutyrat. Detta har gjorts med hjälp av en teknik där man dragéerat granula som fördröjer upplösningen och därmed maskerar smaken under den tiden barnen har medicinen i munnen.

Det följer med en kalibrerad doseringssked som ger upp till 3 g natriumfenylbutyrat med en gradering på 250 mg. Enligt företaget är doseringsskeden enkel att förstå och kommer att underlätta att ge/ta rätt dos.

När det gäller den kliniska effekten och säkerheten för hybridläkemedlet Pheburane hänvisar EMA till referensprodukten Ammonaps. I EMAs utredningprotokoll står det även att Pheburane visat bioekvivalens med referensläkemedlet Ammonaps. Två läkemedel är bioekvivalenta när de bildar samma halter av den aktiva substansen i kroppen.

² percutan endoskopisk gastromi

2743/2013

EMA konstaterar i sitt utredningsprotokoll att Pheburane fick sär läkemedelsstatus på basen av en bättre smak. Eftersom granulaten är dragerade minskar/försvinner den bittra smaken som associeras med den aktiva substansen, vilket kan leda till bättre följsamhet jämfört med Ammonaps. Detta ansåg EMA vara en potentiell signifikant fördel jämfört med Ammonaps.

Produkternas upplösningshastighet skiljde sig däremot markant. Ammonaps granulat var helt upplöst inom 60 sekunder medan Pheburane hade en fördröjning på ca 10 sekunder innan upplösningen startade och upplösningen var fördröjd under åtminstone 8 minuter.

En smakutvärdering på friska frivilliga visar enligt EMA, att Pheburane var signifikant mindre bittert, mindre salt och mer accepterat än Ammonaps, omedelbart efter intag bedömt på en VAS-skala.

EMA konstaterar även att det inte finns data som indikerar att den bättre smaken leder till förbättrad följsamhet, men antagandet är inte orimligt enligt dem.

Företaget har bifogat en rapport från sitt franska partnerföretag. De franska myndigheterna har tillåtit behandling med Pheburane för patienter med UCD som inte kunnat tolerera den marknadsförda produkten på grund av dess smak. Det finns data för 17 patienter vilket är ca hälften av de franska patienterna. Det som utvärderats är acceptansen för produkten, enkelheten att administrera, kräkningar i samband med intag och episoder med hyperammonemier.

Enligt rapporten accepterade 16 av 17 patienter Pheburane, ingen tyckte att Pheburane var svårt att administrera och ingen har hittills kräkt i samband med intag av Pheburane. Ingen i Pheburanegruppen har drabbats av en hyperammonisk kris, medan 6 av 17 patienter i Ammonapsgruppen har drabbats av en hyperammonisk kris. Man konstaterar även att ammonium och glutaminnivåerna i plasma är lägre efter det att patienten bytt från Ammonaps till Pheburane.

Företaget har begärt samma AIP per gram som Ammonaps i granulatform har. Vid en jämförelse på AUP per gram blir det ansökta priset för Pheburane högre än gällande pris för Ammonaps. Prisskillnaden i AUP består av apoteksmarginalen. Att marginalen är olika stor beror på att Pheburane kommer i en mindre förpackning och en lägre styrka än Ammonaps.

SKÅLEN FÖR BESLUTET

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Pheburane är till för att behandla patienter med vissa medfödda sällsynta enzymdefekter i ureacykeln. Dessa patienter kan inte göra sig av med restkväve i kroppen eftersom de saknar vissa enzymer som vanligen finns i levern. I kroppen förekommer restkvävet i form av ammoniak, som är giftigt när det ansamlas, i synnerhet för hjärnan.

Symtomen kan variera mellan lindriga personlighetsförändringar och ett snabbt och dramatiskt förlopp med kramper, medvetslöshet och död. TLV bedömer sjukdomen svårighetsgrad som hög.

Pheburane är ett s.k. hybridläkemedel, vilket innebär att det liknar ett referensläkemedel som innehåller samma aktiva substans. Referensläkemedlet är Ammonaps. Pheburane har visats vara bioekvivalent med Ammonaps enligt EMA.

Av EMA:s uttalanden framgår att Pheburane har klassats som ett säräkemedel baserat på kriteriet ”significant benefit”, eftersom Pheburane adresserar ett betydande medicinskt behov jämfört med existerande läkemedelsbehandling. EMA konstaterar även att substansen har en bitter och oangenäm smak och att smaken är viktig i detta fall. Pheburane var signifikant mindre bittert, mindre salt och mer accepterat än Ammonaps. Eftersom granulaten är dragerade minskar/försvinner den bittra smaken som associeras med den aktiva substansen, vilket kan leda till bättre följsamhet jämfört med Ammonaps. Detta ansåg EMA vara en potentiell signifikant fördel jämfört med Ammonaps.

Företaget har framfört att Pheburane har fördelar då det är smakneutralt. För vissa barn och deras föräldrar är smaken med dagens behandling (Ammonaps) så problematisk att medicinen måste administreras via en sond genom näsan eller knapp på magen. Pheburane är

2743/2013

smakneutralt vilket betydligt minskar risken för kräkning och svårigheten att få barn att ta medicinen. Detta kan, enligt företaget, även leda till minskat behov av sond/knapp på magen.

Företaget har i ärendet skickat in ett underlag i form av en fransk undersökning. Av denna framgår att Pheburane har en fördel gentemot Ammonaps i det att den inte smakar illa. Enligt den franska undersökningen hade en relativt stor andel av patienterna haft administreringssvårigheter till följd av kräkningar vid administrering och upplevt hyperammonemier. De patienter som i studien behandlats med Pheburane hade inte haft några hyperammonemier.

Den franska undersökning som företaget har lämnat in som stöd för att Pheburane på grund av den neutrala smaken har fördelar i följsamhet i jämförelse med Ammonaps har lägre vetenskaplig nivå än vad TLV normalt kräver. Bland annat framgår inte hur utredningen är genomförd samt vilka risker för olika typer av bias som förekommer. Osäkerheten om Pheburanes eventuella smakfördel och kliniska konsekvenser gentemot Ammonaps bedömer vi därför som hög. Underlaget ger dock stöd för att det finns fördelar och dessa fördelar stöds även av EMA:s uttalanden.

TLV kan konstatera att det finns osäkerheten kring vad Pheburanes smakfördel jämfört med Ammonaps får för medicinska konsekvenser. Prisskillnaden mellan produkterna består dock enbart av apoteksmarginalen på grund av att Pheburane har en mindre förpackning.

Pheburane är ett sÄrläkemedel som används för en patientgrupp med mycket stora behov. Priset för Pheburane på AUP nivå ligger något över priset för Ammonaps, med anledning av att förpackningarna är mindre. Företaget har dock i detta fall visat att Pheburane har fördelar vid administrering och kostnaderna för att använda Pheburane framstår därför som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

Sammantaget, och med beaktande av människovärdesprincipen, finner TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Pheburane ska ingå i läkemedelsförmånerna till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.

2743/2013

HUR MAN ÖVERKLAGAR

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

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, läkemedelsenhetschefen Maria Landgren, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f d landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Fredrika Rydén. I handläggningen har även deltagit hälsoekonomen Stefan Odeberg och juristen Marianne Aufrecht- Gustafsson.

Stefan Lundgren

Fredrika Rydén